



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN

ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ AKUT LÖSEMİ TANISI İLE
TAKİPLİ HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
VİRAL SEROLOJİ VE BAĞIŞIKLIK DURUMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuğçe ARMAN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Ekim, 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ AKUT LÖSEMİ TANISI İLE
TAKİPLİ HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
VİRAL SEROLOJİ VE BAĞIŞIKLIK DURUMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuğçe ARMAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN

İSTANBUL
Ekim, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Tuğçe ARMAN'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ AKUT LÖSEMİ TANISI İLE TAKİPLİ HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI VİRAL SEROLOJİ VE BAĞIŞIKLIK DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler:

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/09/2022

Yazar Bildirimi

“ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ AKUT LÖSEMİ TANISI İLE TAKİPLİ HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI VİRAL SEROLOJİ VE BAĞIŞIKLIK DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Tuğçe ARMAN;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2022

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Tuğçe ARMAN

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli tecrübeleriyle katkı sağlayan, bizleri destekleyen, önceliğimizin çocukların sağlığı olduğu desturu ile bize çalışmayı öğreten İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI başta olmak üzere çocuk kliniğinin tüm değerli hocalarına, Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve deneyiminden faydalandığım, çalışkanlığı, sabrı ve naifliği ile de hep örnek olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli tez danışmanım sayın Prof. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN'a

İlk günden itibaren yan yana olup beraber öğrenip beraber deneyimler yaşadığımız canım eşkıdemlerime, tüm asistan ve intern doktor arkadaşlarıma, zorlu gecelerde beraber hastaların başucunda olduğumuz tüm hemşire arkadaşlarıma, riskli/risksiz tüm doğumları beraber karşıladığımız ebe arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize,

Hayattaki zorlukları beraber aştığımız, beni hep güzele yönelten, bana yol arkadaşı olan güzel anneme,

Çalışkanlığı ile bana örnek olan, beni her zaman destekleyen canım ablama, Ve varlığını hep hissettiğim, bugünde keşke yanımda olsaydı dediğim melek babama,

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Dr. Tuğçe ARMAN

Özet

ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ AKUT LÖSEMİ TANISI İLE TAKİPLİ HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI VİRAL SEROLOJİ VE BAĞIŞIKLIK DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş: Akut lösemi çocukluk çağının en sık görülen kanserlerinden biridir. Hem hastalığın kendisi hem uygulanan yoğun kemoterapi kemik iliği hücrelerinde özellikle granülosit ve lenfosit sayılarında belirgin süpresyona neden olarak immün sistemin zayıflamasına ve enfeksiyonlara karşı açık hale gelmesine yol açar. Tedavinin tamamlanmasından sonra bile aşılama ile önceden kazanılmış koruyucu serum antikor konsantrasyonlarının kaybolduğunun veya spesifik antikor konsantrasyonlarının azaldığının belirlenmiş olması, kemoterapisi tamamlanan çocukların tekrar aşılamanın gerekli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle hastaların tanı aldıkları ve tedavileri tamamlandıktan sonraki dönemlerde antikor düzeylerinin değerlendirilmesi önemlidir.

Amaç: Bu çalışmada akut lösemili çocuklarda tanı anı ve kemoterapi sonrasındaki hemogram ve immünoglobulin değerleri ile aşı yanıtları ve diğer enfeksiyöz etkenlerin serolojisi değerlendirilerek immün sistemin seyrini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmada 2012-2021 tarihleri arasında hastanemizin çocuk hematoloji-onkoloji servisinde akut lösemi tanısıyla takip ve tedavi edilen 162 hastanın dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, down sendromu ile birlikteliği; tanı anında ve kemoterapi sonrası hemogram (lökosit-nötrofil-lenfosit sayıları, hemoglobin ve trombosit değerleri) ve immünoglobulin değerleri ile aşıyla önlenebilen hastalıkların (Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak-Su çiçeği-Hepatit A-Hepatit B ve Tetanoz) antikorları ve diğer enfeksiyöz etkenlerin (sitomegalovirüs-epsteinbarr virüs-parvovirüs-toxoplazma gondii-hepatit c virüsü-human immunodeficiency virüsü-herpes simplex 1/2 virüsü)serolojileri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların 77 (%47,5)'si kız, 85 (%52,5)'i erkekti. Tanı yaşları 2 ay ile 215 ay arasında olup ortalama yaş 77,4 ay (54,1) olarak bulundu. Hastalarımızın 143 (%88,3)'ü ALL tanılı, 19 (%11,7)'u AML tanılı idi. ALL tanılı 143 hastanın 127 (%78,4)'si B-ALL iken 16 (%9,88)'i T-ALL idi. ALL-BFM protokolüne göre yapılan risk grubu sınıflamasına göre 58 (%40,6)'i SRG, 65 (%45,5)'i MRG ve 20 (%14)'si HRG saptandı.

Hastalarımızın 8 (%4,94)'inde down sendromu (DS) birlikteliği vardı. DS'lu hastaların 3 (%37,5)'ü ALL tanılı iken 5 (%62,5)'i AML tanılı idi. İlk tanıda Hepatit A, Hepatit B ve kızamıkçık antikor pozitifliği saptanan hastaların tedavi sonrasında koruyucu antikor titreleri değerlendirildi. Koruyucu antikor kayıpları kız-erkek, 2 yaş altı ve üstü, ALL-AML ve risk gruplarına göre karşılaştırılmıştır. Hepatit A için koruyucu antikor kaybının 2 yaş üstü hastalarda daha fazla olduğu %86,2 oranla 2 yaş altındaki hastalara göre anlamlı fark görülmüştür ($p<0.05$).

Sonuç: Çocukluk çağı lösemilerinde sağkalım artmakta olmasına rağmen hastalığın kendisi, uygulanan kemoterapi veya her ikisi birden B lenfositlerini, T lenfositlerini (CD4+ ve CD8+), NK ve plazma hücrelerini etkileyerek immunsupresyona neden olmaktadır. Sadece hücre sayıları ve immünooglobulin seviyeleri değerlendirilirse, fonksiyonel bozukluklar gözden kaçabilir. Bu nedenle hümmoral fonksiyonların gösterilmesi amacıyla aşı yanıtlarının ve lenfosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Akut Lösemi, Aşı Yanıtları, İmmünite

Abstract

EVALUATION OF VIRAL SEROLOGY AND IMMUNITY STATUS BEFORE AND AFTER TREATMENT OF PATIENTS FOLLOWED WITH A DIAGNOSIS OF CHILDHOOD ACUTE LEUKEMIA

Introduction: Acute leukemia is one of the most common cancers of childhood. Both the disease itself and the intense chemotherapy applied cause significant suppression in bone marrow cells, especially in the granulocyte and lymphocyte numbers, resulting in weakening of the immune system and making it vulnerable to infections. The fact that the previously acquired protective serum antibody concentrations were lost or the specific antibody concentrations decreased with vaccination even after completion of treatment indicates that it is necessary to revaccinate children whose chemotherapy has been completed. For this reason, it is important to evaluate the antibody levels of the patients in the periods when they are diagnosed and after their treatment is completed.

Aim: In this study, we aimed to evaluate the course of the immune system in children with acute leukemia by evaluating hemogram and immunoglobulin values at the time of diagnosis and after chemotherapy, vaccine responses and serology of other infectious agents.

Material and Methods: In this study, the files of 162 patients who were followed up and treated with the diagnosis of acute leukemia in the pediatric hematology-oncology service of our hospital between 2012-2021 were evaluated retrospectively. Age, gender, diagnosis, association with down syndrome of the patients; At the time of diagnosis and after chemotherapy, hemogram (leukocyte-neutrophil-lymphocyte counts, hemoglobin and thrombocyte values) and immunoglobulin values and antibodies of vaccine-preventable diseases (Measles-Rubella-Mumps-Varicellum-Hepatitis A-Hepatitis B and Tetanus) and other infectious agents (cytomegalovirus -epsteinbarr virus-parvovirus-toxoplasma gondii-hepatitis c virus-human immunodeficiency virus-herpes simplex 1/2 virus) serologies were evaluated

Findings: Of the patients participating in the study, 77 (47.5%) were female and 85 (52.5%) were male. Age at diagnosis was between 2 months and 215 months, with a mean age of 77.4 months (54.1). 143 (88.3%) of our patients were diagnosed with ALL and 19 (11.7%) were diagnosed with AML. While 127 (78.4%) of 143 patients diagnosed with ALL were B-ALL, 16 (9.88%) were T-ALL. According to the risk group classification made according to the ALL-BFM protocol, 58 (40.6%) SRG, 65 (45.5%) MRI and 20 (14%) HRG were detected. Eight of our patients (4.94%) had Down syndrome (DS). While 3 (37.5%) patients with DS were diagnosed with ALL, 5 (62.5%) patients were diagnosed with AML. The protective antibody titers of the patients who were found to be positive for Hepatitis A, Hepatitis B and rubella antibodies at the initial diagnosis were evaluated after treatment. Protective antibody losses were compared according to female and male, under 2 years old and over, ALL-AML and risk groups. A significant difference was observed in patients younger than 2 years of age, 86.2%, where the loss of protective antibodies for hepatitis A was higher in patients older than 2 years of age ($p<0.05$).

Results: Although survival is increasing in childhood leukemia, the disease itself, chemotherapy or both cause immunosuppression by affecting B lymphocytes, T lymphocytes (CD4+ and CD8+), NK and plasma cells. Functional disorders may be overlooked if only cell counts and immunoglobulin levels are evaluated. Therefore, it is important to evaluate vaccine responses and lymphocyte functions in order to demonstrate humoral function.

Keyword: Acute Leukemia, Vaccine Responses, Immunity

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 AKUT LÖSEMİLER	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Epidemiyoloji	2
2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez	3
2.1.4 Klinik	5
2.1.5 Tanı	6
2.1.6 Ayrıcı Tanı	7
2.1.7 Sınıflandırma	7
2.1.7.1 Morfolojik Sınıflandırma	8
2.1.6.2 Sitokimyasal Sınıflandırma	9
2.1.6.3 İmmunolojik Sınıflandırma	10
2.1.6.4 Sitogenetik ve Moleküler Sınıflama	11
2.1.7 Prognositik Faktörler	13
2.1.8 Tedavi	15
2.1.8.1 Akut Lösemide Destek Tedavi	15
2.1.8.2 Akut Lenfoblastik Lösemide Tedavi	16
2.1.8.3 Akut Myeloblastik Lösemide Tedavi	18
2.2 ENFEKSİYÖZ ETKENLER	20
2.3 ÇOCUKLUK ÇAĞI AŞILARI	24
2.3.1 Aşı Tipleri	25
2.3.1.1 DaBT-İPA-Hib (Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz- İnaktif polio virüsü-hemophilus influenza tip b aşısı) (5li Karma Aşı)	27
2.3.1.2 Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR) Aşıları	28
2.3.1.3 Hepatit B Aşısı	28
2.3.1.4 Pnömonokok Aşıları	29
2.3.1.5 Varisella Zoster (Suçiçeği) Aşısı	31
2.3.1.6 Oral Polio Aşısı	31
2.3.1.7 Hepatit A Aşısı	32
2.3.1.8 Tüberküloz Aşısı (BCG)	32
2.3.2 Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinde İmmün Sistem ve Aşılama	32

3. GEREÇ ve YÖNTEM	36
3.1 VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ.....	37
4. BULGULAR	38
4.1 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	38
4.2 LABORATUVAR DEĞERLERİNİN DAĞILIMI	39
4.3 İMMUNGLOBULİN DEĞERLERLERİNİN İNCELENMESİ VE YAŞA GÖRE DEĞERLERİ.....	40
4.4 AŞIYLA ÖNLENEBİLEN HASTALIKLARIN ANTİKOR YANITLARI.....	42
4.4.1 Tanı Anında Aşı Antikor Yanıtları Pozitif Olan Hastaların Kemoterapi Sonrasındaki Seyirleri.....	45
4.4.2 Tanı Anında Aşı Antikor Yanıtları Negatif Olan Hastaların Kemoterapi Sonrasındaki Seyirleri.....	48
4.4.3 Diğer Enfeksiyöz Etkenlerin Serolojisi.....	48
4.4.4 İlk Tanıda Seropozitif Olan Enfeksiyöz Etkenlerin Kemoterapi Sonrası Seyri	51
4.4.5 İlk Tanıda Seronegatif Olan Enfeksiyöz Etkenlerin Kemoterapi Sonrası Seyri	52
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	54
5.1 TARTIŞMA.....	54
5.2 SONUÇ	62
Kaynaklar	64
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	83

Şekil Listesi

2.1:	T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Çocukluk Dönemi Aşılama Takvimi (2020)	26
4.1:	Aşıyla Önlenebilen Hastalıkların İlk Tanı ve Tedavi Sonrası Antikorlarının Dağılımı	45



Tablo Listesi

2.1:	Çocukluk Çağı Lösemilerine Yatkınlık Oluşturan Faktörler	3
2.2:	ALL'de FAB Sınıflaması.....	8
2.3:	Akut Myeloid Lösemide FAB Sınıflaması	9
2.4:	Blastların Sitokimyasal Boyalar ile Değerlendirilmesi	10
2.5:	Dünya Sağlık Örgütü Akut Lösemi ve Miyeloid Lösemi Sınıflaması .	12
2.6:	Akut Lenfoblastik Lösemide Prognostik Faktörler	13
2.7:	BFM ALL-IC 2009 Protokolü Risk Sınıflaması	17
2.8:	AML BFM 2004 Tedavi Protokolü Risk Sınıflaması.....	19
4.1:	Hastaların Demografik Özellikleri	39
4.2:	İlk Tanı Laboratuvar Değerleri	39
4.3:	Tedavi Sonrası Laboratuvar Değerleri	40
4.4:	İlk Tanı Ig Düzeyleri ve Tanı Yaşına Göre Değerleri	40
4.5:	Down Sendromlu Hastalarda İlk Tanı Ig Düzeyleri ve Tanı Yaşına Göre	41
4.6:	Tedavi Sonrası Ig Düzeyleri ve Tedavi Bitim Yaşına Göre Kategorileri	41
4.7:	İmmünglobulin Değerleri Düşük Olan Hastaların Akut Lösemi Cinsine ve İlk Tanı-Tedavi Sonrasına Göre Dağılımı.....	41
4.8:	İlk Tanıda İmmünglobulin Değerleri Düşük Olanların Tedavi Sonrası Seyri	42
4.9:	İlk Tanıda İmmünglobulin Değerleri Normal Aralıkta Olanların Tedavi Sonrası Seyri	42
4.10:	Aşıyla Önlenebilen Hastalıkların İlk Tanı ve Tedavi Sonrası Antikorlarının Değerlendirilmesi	44
4.11:	Tanı Anındaki Aşı Yanıtları Pozitif Olanların Kemoterapi Sonrası Seyri	46
4.12:	İlk Tanıda Hepatit A-Kızamıkçık-Hepatit B Aşı Yanıtı Olan Hastaların Tedavi Sonrası Antikor Kayıplarının Cinsiyet, Yaş, Akut Lösemi Cinsi ve Risk Grubuna Göre Karşılaştırılması	47
4.13:	Tanı Anındaki Aşı Yanıtları Negatif Olanların Kemoterapi Sonrası Seyri	48
4.14:	Diğer Enfeksiyöz Etkenlerin İlk Tanı ve Tedavi Sonrası Değerlendirilmesi.....	50

4.15: İlk Tanıda Seropozitif Olan Enfeksiyöz Etkenlerin Tedavi Sonrası Seyri	51
4.16: İlk Tanıda Seronegatif Olan Enfeksiyöz Etkenlerin Tedavi Sonrası Seyri	53



ALL.....	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML.....	Akut Myeloblastik Lösemi
ANS	Mutlak Nötrofil Sayısı
ark.....	arkadaşları
ATRA	All-Trans Retinoik Asid
B-ALL	B Hücreli Akut Lenfobalstik Lösemi
BFM.....	Berlin-Frankfurt-Münster
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CD	Cluster of Differentiation
cIg.....	Sitoplazmik Immunglobinler
CMV	Sitomegalovirüs
DNA.....	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ.....	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein-Barr virüsü
FAB	French-American-British
FISH	Floresan In Situ Hibridizasyon
Gy.....	Gray
HAV	Hepatit A Virüsü
HBV	Hepatit B Virüsü
HCV	Hepatit C Virüsü
HIV	Human İmmunodeficiency Virus
HKHN	Hematopoietik Kök Hücre Nakli
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen – DR isotype
HRG.....	Yüksek Risk Grubu
HSV	Herpes Simplex Virüsü
IgA.....	Immunglobilin A
IgG.....	Immunglobilin G
IgM	Immunglobilin M
İDSA	Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
KİT.....	Kemik İliği Transplantasyonu
lap	Lenfadenopati
lp	Lomber Ponksiyon
MDS	Myelodisplastik Sendrom
MLL	Myeloid/Lenfoid Lösemi
MRD	Minimal Rezidüel Hastalık

MKG	Medium Risk Grubu
MKSA.....	Metisiline-Dirençli <i>S. Aureus</i>
MTX.....	Metotreksat
PAS.....	Periodic acid-Schiff
PKP.....	<i>P. jirovecii</i> Pnömoni
PKR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PV-B19	Parvovirüs B19
RES	Retikulo Endoteliyal Sistem
RT.....	Radyoterapi
spp	türleri
SPSS.....	Statistical Package for the Social Sciences
SRG	Standart Risk Grubu
SSS.....	Santral Sinir Sistemi
T.gondii.....	Toksoplazma Gondii
T-ALL.....	T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi
TdT	Terminal Deoksiniükleotidil Transferaz
VZV	Varisella Zoster Virüsü

GİRİŞ ve AMAÇ

Normal miyeloid veya lenfoid hematopoezin belirli bir aşamasında duraklaması ve klonal çoğalması sonucu ortaya çıkan akut lösemiler çocukluk çağı lösemilerinin %97'sini oluşturmaktadır[1]. Yıllar içinde lösemi tedavisinin risk faktörlerine göre düzenlenerek risk temelli tedavi protokollerinin etkin uygulanması ve destekleyici tedavilerdeki gelişmeler sonucu genel sağkalım oranlarında belirgin artış görülmüştür[1]. Akut lösemili çocuklarda gerek hastalığın doğrudan etkileri gerek tedavi süreci ve uygulanan girişimler, hastaların immün sistemlerini baskılamaktadır[2]. Çalışmalarda, akut lösemi tanılı hastalarda sitopeni, lenfosit disfonksiyon ve/veya eksik aşı yanıtı gibi immün disfonksiyonun kemoterapinin tamamlanmasından birkaç ay sonra düzelmeye başlamakla birlikte, tamamen iyileşmesinin 6-12 ay kadar sürdüğü gösterilmiştir [3]. Bununla birlikte hastanın yaşına, löseminin tipine ve kemoterapi ajanlarına ve yoğunluğuna bağlı olarak değişiklikler gözlenir [4].

Bu çalışmadaki amacımız çocuklarda tanı anı ve kemoterapi sonrasındaki hemogram ve immünoglobulin değerleri ile aşı yanıtları ve diğer enfeksiyöz etkenlerin serolojisi değerlendirilerek immün sistemin seyrini incelemektir.

GENEL BİLGİLER

2.1 AKUT LÖSEMİLER

2.1.1 Tanım

Lösemiler, hematopoetik kök hücrelerin anormal proliferasyonu sonucu normal sağlıklı hücre üretiminin kesintiye uğramasıyla meydana gelir [5]). Kemik iliğinin eritroid, miyeloid ve megakaryositer gibi normal serilerin ana, ara ve olgun hücrelerinin yerini blast adı verilen farklılaşmamış hücrelerin alması sonucu oluşur. Blastlar, kemik iliğinden periferik kana yayılarak akut lösemiye özgü klinik tablonun oluşmasına yol açmaktadır. Genellikle lösemi kemik iliğinden başlayıp diğer organlara yayılmakta, ancak çok nadiren kemik iliği, organ tutulumunu takip edebilmektedir (ekstramedüller başlangıç)[6].

2.1.2 Epidemiyoloji

Lösemiler, çocukluk çağıının en sık görülen malignitesidir ve 20 yaş altında görülen kanser vakalarının %30'unu oluşturmaktadır[1]. Erişkinlerden farklı olarak çocukluk çağıında lösemilerin büyük çoğunluğu akut lösemidir; akut lenfoblastik lösemi (ALL) %75-80 oranıyla en sık gözlenendir. Yıllık insidans 100,000'de 3-5 olarak bildirilmektedir. ALL görülme sıklığı özellikle iki ile beş yaş arasında artış göstermektedir. ALL erkeklerde kızlara göre daha fazla saptanır [7]. Çocuk ve ergenlerde akut miyeloid lösemi (AML) lösemilerin %20'sini oluşturur. İnsidansı her yıl milyonda 5-7'dir. İlk iki yaş insidansın en yüksek olduğu yaştır (milyonda 11). Ergenlik döneminde sıklık yeniden artış gösterir (milyonda 9). Kız ve erkeklerde eşit oranlarda izlenir[8].

Çocukluk çağında ALL, AML'den daha fazla görülürken yenidoğanda AML sıklığı daha fazladır, adolesan dönemde de AML oranı artmaya başlar ve bu artış erişkinde de sürer. AML'de ırksal farklılıklar açısından sarı ırk ön sırayı alırken bunu beyaz ve siyah ırklar izlemektedir. Sıklık açısından cinsiyet arasında fark yoktur[9].

2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez

Günümüzde lösemilerin etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber hastalığın multifaktöriyel olduğu, genetik özelliklerinin ve çevresel etmenlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir ([10] [11]. Hematopoetik ve lenfoid öncül hücrelerde ortaya çıkan somatik mutasyonlar, akut lösemilerdeki anormal klonal proliferasyona, olgunlaşmada duraklamaya ve apoptoza karşı direnç neden olmaktadır (Tablo 2.1) [12].

Tablo 2.1: Çocukluk Çağı Lösemilerine Yatkınlık Oluşturan Faktörler [1]

Çevresel Faktörler	Genetik Faktörler
• İyonize radyasyon • Kimyasal maddeler (benzen ve metabolitleri, fenol, hidrokinon, katekol vb). • İlaçlar (alkilleyici ve epipodofilotoksinler -AML gelişiminde önemli risk faktörü-) • Enfeksiyonlar (özellikle Epstein-Bar virüs (EBV))	Monozigot ikizlerde (özellikle ilk 5 yılda diğer ikiz kardeşinin lösemi riski %20 artar) Lösemi hastasının kardeşi (topluma göre 4 kat daha fazladır) Kromozomal anomaliler ve genetik hastalıklar • Down sendromu • Fanconi anemisi • Bloom sendromu • Kostmann sendromu • Poland sendromu • Shwachman-Diamond sendromu • Diamond Blackfan anemisi • Diskeratozis konjenita • Konjenital agammaglobinemi • Ataksi telenjektazi • Li-Fraumeni sendromu • Nörofibromatozis AML gelişiminde sekonder nedenler arasında sayılan diğer durumlar da; • Aplastik anemi • Myelodisplastik sendrom (MDS) • Myeloproliferatif sendrom • Edinilmiş amegakaryositik trombositopeni • Paroksizmal nokturnal hemoglobüri

Çocukluk çağı akut lösemilerinin %80-90'ında kromozom sayısında değişiklikler, translokasyonlar, delesyonlar, nokta mutasyonları ve benzeri klonal kromozomal bozukluklar tespit edilmektedir [13].

Down sendromlu çocuklarda ALL riski normal popülasyona göre 20 kat, akut megakaryositik lösemi riski ise 500 kat fazladır [14].

ALL gelişimi için birden fazla genomik değişiklik gerekir. Bazı çocukluk çağı ALL vakalarında, ilk genomik değişikliğin in utero dönemde meydana geldiği düşünülmektedir.

Tek yumurta ikizlerinde aynı genetik yeniden düzenlemeleri taşıyan yüksek lösemik konkordans ve ALL tanısı alan bazı çocukların arşivlenmiş neonatal kan örneklerinde lösemiye özgü füzyon gen dizilerinin gösterildiği çalışmalar bu hipoteze kanıt olarak gösterilmektedir. Akut lösemili bazı çocuklarda olduğu bilinen bazı mutasyonların lösemi gelişmeyen sağlıklı çocukların neonatal kan örneklerinde de bulunması hastalığın ortaya çıkması için ek genetik değişikliklerin gerekli olduğunu desteklemektedir [15].

Çocukluk çağı ALL gelişimi için yüksek doğum ağırlığı, annede fetal kayıp öyküsü, annenin diyeti, doğum öncesi vitamin kullanımı, ebeveynin tütün veya alkol kullanımı, pestisit veya çözücülere maruz kalma, yüksek voltajlı elektromanyetik alanlara yakın yerlerde yaşama, ebeveyn mesleği gibi pek çok faktörün etkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Ancak iyonize radyasyona maruz kalma hariç diğer etkenlerin ALL ile ilişkisi güçlü ve net bir şekilde ortaya konulamamıştır [16,17]. Gebeliğin özellikle ilk üç ayında tanı amacıyla annenin röntgen ışınları almasının doğacak çocukta lösemi sıklığını arttırdığını, Hodgkin lenfoması nedeni ile radyoterapi uygulanmış ve şifa bulmuş kişilerde daha sonraları akut lösemisinin ortaya çıkabileceğini gösteren çalışmalar vardır [10]. Daha önceden kullanılan alkileyici ajanlar, epipodofilotoksinler ve radyasyon maruziyeti çocuklarda AML riski ile ilişkilendirilmiştir [18,19]. Atom bombasından 6-7 yıl sonra sağ kalmış çocuklarda ALL, erişkinlerde AML insidansının arttığı izlenmiştir [10] [20].

2.1.4 Klinik

Hastalığın başlangıç bulguları değişkendir. Olguların yaklaşık üçte ikisinde belirti ve bulguların süresi 4 haftadan kısa iken, bazen de aylar süren sinsi bir gidiş görülebilir [21].

Lenfoblast infiltrasyonu sonucu kemik iliği yetersizliği gelişir, 3 serinin etkilenmesine bağlı olarak klinik bulgular gelişir. Eritroid serinin etkilenmesi sonucu anemi gelişir ve bunun yol açtığı, solukluk, çabuk yorulma, çarpıntı, dispne ve bazen kalp yetmezliği bulguları gelişebilir. Granülositer serinin etkilenmesi ile nötropeni gelişir ve bu durum ateş ile enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Ateş en sık bulgulardan biridir. Hem lösemiye hem de enfeksiyona bağlı olabilir. Megakaryositlerin etkilenmesine bağlı olarak da trombositopeni gelişir. Peteşi, purpura, çabuk morarma ve bazen de mukozal membranlarda kanamaya sebep olur [22].

Lösemik infiltrasyona bağlı hepatosplenomegali tanı anında hastaların %30-50'sinde görülen yaygın bulgulardır. Öte yandan tanı anında, hastaların yaklaşık yarısında lenfadenopati vardır [23]. Lenfadenopatiler ağrısızdır, özellikle T hücreli lösemide (T-ALL) mediastinal olanlar sıktır. Bu bölgedeki LAP'lar solunum sıkıntısı ve vena kava superior sendromuna neden olabilir [1].

Tanı anında SSS tutulumuna T-ALL'lerin %11'inde, tüm ALL'lerin %5'inde rastlanır. Pediatrik AML'lerde sıklıkla SSS tutulumu %11-13 olarak bildirilmiştir [24]. Hastaların büyük çoğunluğunda SSS tutulumuna ait semptom bulunmamaktadır. Semptomatik hastalarda artmış kafa içi basıncı bulguları (kusma, baş ağrısı, papilödem ve letarji), nöbetler ve ense sertliği dahil olmak üzere yaygın veya fokal nörolojik belirti ve bulgular görülebilir [18]. SSS tutulumu süt çocuklarında AML M4, M5 ve hiperlökositozlu olgularda daha fazla izlenir [25].

Kemik ve eklem bulgularında, kemik ağrısı hastaların %25'inde ilk belirtilerden biridir. Özellikle uzun kemiklerde ve sternumda olmakla birlikte, lösemik hücrelerin kemik ve periost infiltrasyonuna bağlıdır [26].

Lösemik cilt tutulumu (leukemia cutis) mavi- mor renkli papüler veya nodüler lezyonlar olarak hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilir, infantlarda ve AML'de daha sık görülür. Diş eti hipertrofisi en sık AML M4

ve M5 (akut miyelomonositik ve monositik lösemi) alt tiplerinde görülür [27].

Testislerde tek taraflı veya iki taraflı ağrısız şişlik ile kendini gösteren testisin lösemik tutulumu ALL'de tanıda %1-2 arasında görülürken AML'de nadirdir. Korpora kavernosanın ve dorsal venlerin lökositöz veya lösemik infiltrasyonu sonucu mekanik obstrüksiyonu ya da sakral sinir köklerinin tutulumu nedeni olduğu düşünülen priapizm nadir olmakla birlikte tanısında görülebilmektedir [28,29] Böbrekler lösemik tutulumu nedeni büyümuş olarak izlenebilir. Hematüri, hipertansiyon, böbrek yetmezliği böbrek tutulumunun bulguları olarak görülebilir [30].

Yeni tanı konulan lösemi hastalarının üçte birinden fazlasında oftalmik bulgular saptanır. Lösemik infiltrasyon veya damarsal anormalliklere bağlı retinal kanama, oküler motor felç ve papilödem izlenebilir. Görme keskinliğinde azalma, bulanık görme, fotofobi, ağrı şikayetleri ile başvurulabilir. Diş eti hipertrofisi ve kanamaları ile egzoftalmi ve proptoz AML'yi destekleyen bulgular olabilir. Splenomegaliye bağlı sol üst kadranda rahatsızlık hissi, yüksek tümör yükü olanlarda kemik ağrıları, belirgin lökositozu ($>100.000/m^3$) olan hastalarda lökostataz semptomları (bilinç değişikliği, solunum sıkıntısı vb.) ile başvurabilir [10], [11],[31].

2.1.5 Tanı

Lösemi tanısı ilk konulduğu zaman yapılan laboratuvar incelemeleri çoğu kez normokrom normositer anemi, lökositöz, trombositopeni ve periferik yaymada blastların varlığını ortaya koyar. Vakaların yaklaşık %10'unda ise periferik kan bulguları tamamen normaldir. Lösemi tanısından şüphelenilen tüm hastalarda kemik iliği incelemesinin yapılması şarttır[32]. Çoğu kez kemik iliği hiperselülerdir, %80-100 oranlarında lenfoblast görülmesine karşın diğer kemik iliği hücrelerine hemen hiç rastlanmamaktadır. Kemik iliğinin normaldeki heterojen görünümünün aksine monotipi gösteren tek tip hücreli bir tablo ortaya çıkmaktadır ([11]). Kemik iliğinde blast oranının %20'den fazla olması lösemi tanısı konması için gereklidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanı kriterlerine göre klonal sitogenetik anomalileri gösteren mutasyonların saptanması blast oranından bağımsız olarak AML tanısı konması için yeterlidir [1,33].

Yoğun şekilde infiltre olmuş kemik iliği veya miyelofibroz nedeniyle aspirasyonun zor olması gibi bazı durumunda kemik iliği biyopsisi yapılabilir [32].

Lösemi tanısı kanda veya kemik iliğinde, bazen de ekstramedüller dokulardaki anormal infiltratın fenotip ve olgunlaşma derecesinin tespitine dayanır [34]. Bu ekstramedüller bölgeler arasında tedavi ve prognoz açısından en önemli yeri MSS ve testisler oluşturur. Bu organlar lenfoblastların sığınak bölgeleridir. MSS ve testisler dışında overler, böbrekler, sindirim sistemi ve akciğerlerde de ekstramedüller lösemi görülebilir ([10]).

SSS tutulumunu belirlemek için tanısal LP yapılarak BOS protein, glukoz, lökosit sayısı değerlendirilir ve BOS sitosantrifüj preparatları incelenir. SSS tutulumu 3 kategoride değerlendirilir:

- SSS-1: <5 lökosit/ mm^3 , sitosantrifüj incelemesinde blast yok
- SSS-2: <5 lökosit/ mm^3 , sitosantrifüj incelemesinde blast var
- SSS-3: ≥ 5 lökosit/ mm^3 , sitosantrifüj incelemesinde blast var ya da kraniyal sinir paralizi mevcut [1].

2.1.6 Ayrıcı Tanı

Enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar (JRA, ITP, SLE), kemik iliği yetmezliği sendromları (Megaloblastik anemi, saf eritroid aplazi, konjenital nötroponi, aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom (MDS), hemofagositik lenfhistiyositoz, diğer neoplastik hastalıklar (Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, solid tümörler: Nöroblastom, rabdomiyosarkom, primitif nöroektodermal tümör, medulloblastom, miyelofibrozis) ayırıcı tanıda yer almaktadır ([35]).

2.1.7 Sınıflandırma

Lösemiler morfolojik, sitokimyasal, immünolojik, sitogenetik ve moleküler özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır.

2.1.7.1 Morfolojik Sınıflandırma

1976 yılında Fransız, İngiliz ve Amerikan hematologlar tarafından lenfoblastlar ve myeloblastları morfolojik olarak sınıflamak ve kendi içinde gruplandırmak üzere geliştirilen FAB (French-American-British) sınıflamasına göre ALL L1, L2 ve L3 olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır (Tablo 2.2) [26].

Çocukluk çağı ALL olgularının yaklaşık %85'i L1, %14'ü L2 ve %1'i L3 (Burkitt tipi) lenfoblastlardan oluşmaktadır. L2 grubunda kemik iliği relaps oranı, L1 grubuna kıyasla daha yüksek olup daha kötü seyir göstermektedir. L3 tipi ise en kötü prognoza sahiptir [26].

Tablo 2.2: ALL'de FAB Sınıflaması [26]

Sitoloji	L1	L2	L3
Hücre boyutu	Küçük hücreler, baskın	Büyük hücreler, heterojen	Büyük homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	Noktalı ve homojen
Nükleus şekli	Düzgün konturlu, bazen çentikli	Düzensiz, sıklıkla çentikli	Düzgün konturlu, oval-yuvarlak
Nükleolus	Görülmez veya silik, küçük, düzenli	>1 genellikle büyük ve belirgin	Belirgin, >1, vakuoler
Sitoplazma	Dar, yetersiz	Değişken, sıklıkla büyük	Orta derecede büyük
Bazofilik sitoplazma	Hafif veya orta, nadiren belirgin	Değişken, bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

Akut myeloid lösemilerde morfolojik değerlendirme temel olarak lösemik hücrelerin köken aldığı öncül hücre grubunu (farklılaşmamış, miyeloblastik, monoblastik, eritroblastik, megakaryoblastik) belirlemek amacıyla yapılır. FAB sınıflamasına göre akut miyeloid lösemiler hücre morfolojisi, diferansiyasyon oranına ve hücre yüzey antijenlerine göre alt gruplara ayrılmıştır (Tablo 2.3)[36].

Tablo 2.3: Akut Myeloid Lösemide FAB Sınıflaması

M0	Diferansiye edilemeyen AML
M1	Maturasyon göstermeyen AML (ALL L2 morfolojisine benzer)
M2	Maturasyon gösteren AML
M3	Akut promiyelositik lösemi, anormal promiyelositler (anormal hipergranüler promiyelositler; sitoplazma birden fazla auer çubuk içerir)
M3V	Akut promiyelositik lösemnin mikrogranüler varyantı; derin çentikli çekirdeği olan hücreler, tipik hipergranüler romiyelositler daha az sıklıkta
M4	Akut myelomonositik lösemi, değişen oranlarda hem miyelositik hem de monositik farklılaşma görülür
M4EOS	Eozinofili ile
M5	Akut monoblastik lösemi (M4 ve M5 alt tipleri özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda yaygındır)
M6	Eritrolösemi (Di Guglielmo hastalığı)
M7	Akut megakaryositik lösemi, myelofibroz ile ilişkili, trizomi 21'de sık

2.1.6.2 Sitokimyasal Sınıflandırma

Lenfoblast ve myeloblastların birtakım sitokimyasal özellikleri kullanılarak ALL ve AML vakaları ayırt edilebilir. ALL vakalarının yaklaşık %80'inde blastlar sitoplazmik glikojeni gösteren Periodic acid–Schiff (PAS) ile pozitif reaksiyon vermektedir [37]. Terminal deoksinükleotidil transferaz (TdT) enzimi ALL vakalarının büyük bir kısmında gösterilmektedir. Myeloperoksidaz, spesifik ve nonspesifik esterazlar ve sitoplazmik lipidleri gösteren Sudan black ALL'de negatif, ancak AML vakalarının çoğunda pozitif reaksiyon vermektedir (Tablo 2.4) [1].

Tablo 2.4: Blastların Sitokimyasal Boyalar ile Değerlendirilmesi

	Lenfoblast	Myeloblast	Monoblast	Eritroblast	Megakaryoblast
Peroksidaz	-	+	+, -	-	-
Sudan black	-	+	+, -	-	-
Periyodik asit Schiff (PAS)	+	-	-/granüler +	+++	-/granüler +
Asit fosfataz	T-ALL'de +	+, -	+	-	bölgesel +
Kloroasetat estera	-	+	-	-	-
Alfa-naftil asetat	+, -	+, - floridde inhibe olmaz	+ floridde inhibe olur	-	bölgesel +
Alfa-naftil butirat	-	-	+	-	-

2.1.6.3 İmmunolojik Sınıflandırma

Blastların yüzeyinde, sitoplazmasında veya nükleusunda hücre orijini (myeloid veya lenfoid) ve maturasyon derecesine uygun spesifik antijenler bulunur [38]. Yüzey farklılaşma antijenlerine özgül monoklonal antikorlardan oluşan panellerin kullanıldığı akım sitometrik incelemeler ile lösemi tanısının doğrulanması ve alt grupların belirlenmesi mümkün olmaktadır [39]. Özgül monoklonal antikorlar kullanılarak ALL öncelikle T veya B kökenli olmak üzere ikiye ayrılır. Daha sonra da diferansiyasyon evresine göre alt sınıflara ayrılır [40,41]. Bu sınıflamaya göre B-öncül hücreli, olgun B hücreli ve T-hücreli olarak 3 büyük kategoriye ayrılır.

B-öncül hücreli ALL: ALL'li çocukların %80-85'ini oluşturur. Alt grupları şu şekildedir;

- Pro-B-hücreli ALL: %3-4, sıklıkla infantlarda, MLL gen anomalileri ile birlikte görülür, CD10 ve sitoplazmik immunglobinleri (cIg) negatiftir.
- Erken pre-B-hücreli ALL: En sık görülen tip, Common ALL olarak da isimlendirilir. CD10 pozitif, ancak cIg negatiftir.
- Pre-B-hücreli ALL: CD10 ve cIg pozitifdir.
- Transizyonel Pre-B-hücreli ALL: Olgun B-hücreli ALL öncesidir.

Olgun B hücreli ALL: %1-2 oranında izlenir. Daha çok IgM olmak üzere yüzey Ig'leri pozitif bulunur; CD19, CD20 ve HLA-DR pozitifdir. L3 morfoloji ile karakterizedir. t (8:14), t (2:8) veya t (8:22) pozitif saptanır. Burkitt lösemi olarak da adlandırılır.

T-hücreli ALL: %10-15 oranında görülür. Ana belirteç sitoplazmik veya yüzey CD3 pozitif olmasıdır. Ayrıca CD7 genelde yüksek düzeyde pozitiftir. CD1a, CD2, CD5 pozitif olabilir. B-ALL ye göre ergenlerde, yüksek lökosit sayısı ile başvuranlarda, ekstramedüller tutulumu olanlarda daha sıktır [42-44].

AML'de immünolojik belirleyicilerin ekspresyonu oldukça heterojen olup çoğunda CD13, CD14, CD15, CD33, CD11b gibi miyeloblastlara özgü antijenler mevcuttur [45]. Myeloid hücrelerden köken alan blastlar genelde HLA-DR, CD33 ve CD34 eksprese ederler. Monositik hücreler, matürasyonun her seviyesinde HLA-DR taşır. CD14 ise monositik kökenli hücrelerde sıklıkla görülür. CD33 ve CD13 nötrofil ve monosit prekürsörlerine özgüdür. Megakaryositik hücreler CD41, CD42 ve CD61 eksprese ederler [18].

Nadiren lösemik hücreler yeterli morfolojik, sitokimyasal veya immünfenotipik olarak farklılaşma göstermezler ve lenfoid veya myeloid olarak ayıramazlar. Bu lösemiler bifenotipik, bilineal ve diferansiyasyon göstermeyen akut lösemiler olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadırlar. Bifenotipik lösemiler bu grubun çoğunluğunu oluşturur ve morfolojik olarak homojen bir populasyonu içeren, lenfoid ve myeloid ilişkili antijenleri eksprese eden hücreleri içerirler. Baskın olarak myeloid antijen ekspresyonu varsa prognoz daha kötüdür [46].

2.1.6.4 Sitogenetik ve Moleküler Sınıflama

Sitogenetik ve moleküler yöntemler, tanısal sürecin önemli bir parçası olup, tanının doğrulanması, alt grupların ve prognostik önemi olan genetik bozuklukların belirlenmesine imkân sağlamaktadır. Kromozomal analize ek olarak gittikçe artan sıklıkta polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve akım sitometrik yöntemler ile füzyon genler, DNA kaybı veya kazanımı ile giden mutasyonlar ve spesifik kromozomlar belirlenmektedir [47].

2001 yılında DSÖ tarafından morfoloji, immünfenotip, klinik özellikler, sitogenetik ve moleküler özellikler göz önüne alınarak hematopoietik ve lenfoid neoplazilerin yeni sınıflaması yapılmış, 2016 yılında yenilenmiş ve yeni alt tipler belirlemiştir. Akut lösemiler; AML, serisi belirlenemeyen akut

lösemi, B-lenfoblastik lösemi/lenfoma ve T-lenfoblastik lösemi/lenfoma olmak üzere dört ana gruba ayrılmıştır (Tablo 2.5) [33].

Tablo 2.5: Dünya Sağlık Örgütü Akut Lösemi ve Miyeloid Lösemi Sınıflaması [33,48,49]

B-lenfoblastik lösemi/lenfoma

- ❖ B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
- ❖ B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, tekrarlayan genetik anormalliklerin eşlik ettiği
 - t (9;22) (q34;q11.2);BCR-ABL
 - t (v;11q23);KMT2A (MLL) yeniden düzenlenmesi
 - t (12;21) (p13;q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
 - Hiperdiploidi
 - Hipodiploidi
 - t (5;14) (q31;q32) IL3-IGH
 - t (1;19) (q23;p13.3);TCF3-PBX1
 - BCR-ABL1-benzeri
 - iAMP21

T lenfoblastik lösemi/lenfoma

- ❖ Erken prekürsör T hücre lenfoblastik lösemi
- ❖ NK hücre lenfoblastik lösemi/lenfoma

Akut Miyeloid Lösemi ve İlişkili Neoplazmlar

- ❖ Tekrarlayan genetik anormalliklerin eşlik ettiği AML
 - t (8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
 - inv (16) (p13.1q22) veya t (16;16) (p13.1;q22); CBFB-MYH11
 - t (15;17) (q22;q12); PML-RARA
 - t (9;11) (p22;q23); MLLT3-MLL
 - t (6;9) (p23;q34); DEK-NUP214
 - inv (3) (q21q26.2) veya t (3;3) (q21;q26.2); RPN1-EVI1
 - t (1;22) (p13;q13); RBM15-MKL1
 - NPM1 mutasyonu olan AML
 - CEBPA mutasyonu olan AML
 - ❖ Miyelodisplazi ilişkili AML
 - ❖ Tedavi ilişkili miyeloid neoplaziler
 - ❖ Sınıflandırılmamış AML
 - Minimal diferansiyasyon gösteren AML
 - Maturasyon göstermeyen AML
 - Maturasyon gösteren AML
 - Akut miyelomonositik lösemi
 - Akut monoblastik/monositik lösemi
 - Akut eritroid lösemi
 - Akut megakaryoblastik lösemi
 - Akut basofilik lösemi
 - Akut panmiyelosis, miyelofibrosis
 - ❖ Miyeloid sarkom
 - ❖ Down sendromu ilişkili miyeloid proliferasyon
 - Geçici anormal miyelopoez
 - Down sendromu ilişkili miyeloid lösemi
-

2.1.7 Prognostik Faktörler

Riske göre uyarlanmış güncel tedavi yöntemleri, antilösemik ilaçların etkin şekilde kullanımı ve destekleyici tedavilerdeki gelişmeler ile 5 yıllık genel sağkalım (GSK) oranları son çalışmalarda ALL için %85-90'lara AML için %65'e kadar ulaşmıştır ([50]). Hastanın ilk tanı da belirlenen bazı klinik ve laboratuvar özellikleriyle indüksiyon tedavisine verdiği erken cevap prognoz açısından büyük önem taşır. Her hastada bu özellikler değerlendirilerek hastanın risk grubu belirlenmeli ve hastaya risk grubuna uygun tedavi uygulanmalıdır (Tablo 2.6) ([51]).

Tablo 2.6: Akut Lenfoblastik Lösemide Prognostik Faktörler [1,52]

Faktör	İyi prognoz	Kötü prognoz
Yaş (yıl)	1-9	<1 veya >10
Cinsiyet	Kız	Erkek
Beyaz küre sayısı (mm ³ /L)	<50,000	>50,000
İmmunfenotip	B-öncül hücreli	T hücreli
Genetik	Hiperdiploidi >50 ya da DNA indeksi >1.16 ya da Trizomi 4, 10, 17 ya da t (12,21) / ETV6-RUNX1	Hipodiploidi <44 ya da DNA indeksi <0.81 MLL t (9,22) / BCR-ABL1
SSS durumu	Yok	Var
Steroid tedavisine erken yanıt	Var	Yok
MRD	28. gün MRD <0,01%	28. gün MRD >0,01%

Hastaya ait faktörler arasında yaş, cinsiyet, ırk, eşlik eden hastalık sayılabilir. Onbeş yaş üstü ve infantlarda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir. Kızlarda prognoz daha iyi olmakla birlikte alt tiplerde bu fark anlamlı değildir. Siyah ırkta prognoz beyaz ırka göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Eşlik eden hastalıklar açısından, 4 yaş altı Down sendromlu çocuklarda prognoz daha iyi iken, Fanconi aplastik anemisi, Kostman sendromu veya monozomi 7 gibi ek anomalilerin varlığında prognoz kötüleşir [53].

Tanı anındaki beyaz küre yüksekliği önemli prognostik göstergedir. Yapılan çalışmalarda beyaz küre değerinin <100.000/mm³, 100.000-200.000/mm³

ve $>400.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda indüksiyon tedavisi esnasından ölüm oranının sırasıyla %1,3, %3,4 ve %10,5 olduğu saptanmıştır [54].

Genel olarak öncül B hücreli lösemilerde (common ALL, pre B ALL gibi) prognoz, diğer tiplere göre çok daha iyidir. T hücrelilerde daha kötüdür. Artık olgun B hücreli lösemilerde de lenfoma tipi tedaviler ile prognoz daha iyi düzeye ulaşmıştır ([51]).

Sitogenetik anormallikler AML hastalarında önemlidir. Sitogenetik anormallikler %70-80 oranında ve kromozomal anormallikler ise %80 oranında tespit edilmiştir. t (15;17) pozitifliği yüksek nüks riski, ancak, tedaviye iyi yanıtı gösterir. Spesifik MLL alt gruplarından t (10;11) ve t (6;11) çok kötü prognoz göstermektedir [36]. Inv (16) ve t (8;21) en yaygın ve iyi prognoza sahip iki translokasyondur. 11q23 MLL gen anomalisi AML hastalarının %20'sinde ve özellikle 2 yaş altında sık görülen gen anomalisidir [55]. Akut myeloid lösemili hastalarda FLT3/ITD- aktivasyon mutasyonları kötü prognoz ile birliktelik göstermektedir [56]. Çeşitli çalışmalarda M4, M5 alt tipi, tanı yaşının iki yaşın altında olması, santral sinir sistemi dışında ekstrasmeduller lösemi varlığı, remisyona girme süresinin uzun olması, splenomegali varlığı, t (11q23) varlığı, M0 ve auer rod olmadan M1 morfolojisinin bulunmasını olumsuz prognostik özellik olarak değerlendiren kaynaklar vardır. Çoklu ilaç direncinin (MDR) görüldüğü olgular kötü prognoza sahiptir ([10][11]). Remisyona giriş hızı, bazılarının da remisyonda kalış süresinin prognoz üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Tanı sırasında beyaz küre sayısı $100000/\text{mm}^3$ 'ten fazla olan, monozomi 7 gibi kromozomal anomalileri olan ve MDS sonrası gelişen AML'ler düşük remisyona hızı ile seyrederek ([10], [11]).

Yeni tanı AML hastalarında SSS tutulumunun olması, prognoz açısından önemli etkide bulunmamaktadır. Ancak; SSS ve orbital kloroma varlığı iyi prognozla ilişkiliyken kutanöz hastalıkta sağ kalım azalmaktadır [57,58].

Tedaviye erken yanıt; ALL'de en önemli prognostik belirteçtir. Steroid yanıtı 8. günde periferik kan yaymasında blast sayısı ile değerlendirilirken, 15 ve 33. Günlerde yapılan kemik iliği'de blast oranları tedavi yanıtı açısından çok önemlidir. BFM protokollerinde 15. günde kemik iliği blast oranının %25'in altında olması ve 33. günde kemik iliğinde blast oranının %5'in altında

olması iyi prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Buna karşılık, aynı protokolde 8. günde periferik kan yaymasında blast sayısının $> 1000/\text{mm}^3$ olması ve/veya 15. günde kemik iliğinde blast oranının $\geq \%25$ olması ve/veya 33. günde kemik iliğinde blast oranının $\geq \%5$ olması kötü prognoz belirtici olarak verilmektedir ([51]).

İndüksiyon tedavisi sonrasında kemik iliğinde $\%15$ 'ten fazla blast saptanan hastalarda sağ kalım düşüktür. Ölçülebilir rezidüel hastalık saptanan hastalar da relaps oranının 5 kat, hastalığa bağlı ölüm oranının ise 3 kat arttığı gösterilmiştir [59].

Tanı konulduğu zaman bu faktörlere göre hastanın prognoz ve risk grubu belirlenerek tedavi protokolünün seçilmesi büyük önem taşır. Farklı tedavi protokollerinde risk grupları arasında küçük farklılıklar olmakla birlikte değerlendirilen prognostik faktörler temelde eşdeğerdir. Tedavi protokollerinde kemoterapiye erken cevap büyük prognostik önem taşır [60].

2.1.8 Tedavi

2.1.8.1 Akut Lösemide Destek Tedavi

Lösemi tedavisinde amaç, klinik ve hematolojik tam iyilik halini sağlamak, hastalığın tekrarını önlemek ve tedavi ve hastalık ilişkili komplikasyonları engellemektir. Günümüzde kullanılan güncel tedavi protokolleri 2-3 yıl sürmekte; remisyon indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavisi ile SSS'ye yönelik tedavilerden oluşmaktadır [61].

Bazen tanı anında, ancak genelde tedavi sonrası yani lösemik hücreler yıkılmaya başladıktan sonra meydana gelen hiperürisemiye engellemek için hidrasyon, alkalinizasyon ve allopurinol kullanılır. Kanama komplikasyonu varsa trombosit $20.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır. Anemisi olan semptomatik hastalara ($\text{Hb} < 8 \text{ gr/dL}$) eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Beyaz küre sayısı $100.000/\text{mm}^3$ üzerinde olan hastalar viskozite nedeni ile intrakraniyal kanama ve diğer komplikasyonlar açısından riskli hastalardır. Lökosit sayısı düzelene kadar hiperviskoziteyi tetikleyeceği için hemoglobin değeri 8 g/dL 'nin üzerine çıkarılmamalıdır ([11]). Pnömosistis karini enfeksiyonundan korunma amacıyla trimetoprim

sulfametoksazol, fungal enfeksiyonlardan korunmak için antifungal ilaçlar kullanılır. Hastalık hakkında yaş gruplarına uygun ayrıntılı bilgilendirme yapılmalı, özellikle enfeksiyon komplikasyonundan korunma konusu başta olmak üzere hastalıkla ilgili her konuda eğitim verilmelidir. Hastalara ve ailelerine multidisipliner bir yaklaşımın parçası olarak profesyonel psikolojik destek sağlanmalıdır ([10], [62]).

2.1.8.2 Akut Lenfoblastik Lösemide Tedavi

Akut lenfoblastik lösemi heterojen bir hastalık grubudur ve tedavi edilmediğinde mortaldır. Genel sağ kalım 1960'ta %3, 1970 yılında %34 iken, 1990'lı yıllardan itibaren risk gruplarına göre uygulanan sitotoksik kemoterapiler ile olguların %95'i indüksiyon tedavisi sonunda tam remisyona girmeye başlamıştır. 5 yıllık sağkalım oranları 1982–1986'da %64'ten 1998–2004'te %83'e yükselmiştir ([63]. Son yıllarda MRD taranarak uygulanan protokoller sonucunda 5 yıllık genel sağ kalım %90'a ulaşmıştır [64].

ALL'nin biyolojik özelliklerinin, ilaç direnç mekanizmalarının ve antilösemik ilaçların farmakodinamiği ve farmokokinetiğinin daha iyi anlaşılması ve genetik araştırmalardaki gelişmelerle spesifik genetik anormalliklere göre hedeflenmiş tedavinin geliştirilmesi tedavi ve prognozda iyileşmeye katkı sağlamıştır [65]. Lösemi tedavisinde amaç, klinik ve hematolojik tam iyilik halini sağlamak, hastalığın tekrarını önlemek ve tedavi ve hastalık ilişkili komplikasyonları engellemektir ([66]).

Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) çalışma grubunun 1970'ten günümüze kadar yürüttüğü pek çok çalışma ALL tedavisinde önemli gelişmeler sağlamıştır. BFM protokollerinin omurgasını oluşturan ve günümüzde hala geçerli olan protokol I, sekiz ilahtan oluşan (prednizolon, vinkristin, l-asparajinaz, daunorubisin, siklofosamid, sitozin arabinozid, 6-merkaptopürin, intratekal metotreksat) sekiz haftalık yoğun bir indüksiyon tedavisi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Protokol I hala geçerli olup, BFM protokollerinin temelini oluşturmaktadır [67].

BFM protokolünde hastalar standart, orta ve yüksek risk olmak üzere üç gruba ayrılır. Tablo 2.7'de risk sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 2.7: BFM ALL-IC 2009 Protokolü Risk Sınıflaması [67,68].

Standart Risk	Yüksek Risk	Orta Risk
8. günde periferik kanda blast sayısı <1.000 /μL - Tanı yaşı ≥ 1yaş- <6yaş - Tanıda lökosit sayısı <20.000/μL - Bakılabiliyorsa 15. gün akım sitometri MRD <0,1% veya M1/M2 kemik iliği 33. günde M1 kemik iliği (Tüm kriterler karşılanmalı)	- Orta risk grubunda bakılabiliyorsa 15. gün akım sitometri MRD >10% veya M3 kemik iliği - SR grubunda bakılabiliyorsa akım sitometri MRD >10% 8. gün periferik kanda blast sayısı ≥ 1.000 /μL 33. gün M2 veya M3 kemik iliği - t (9;22) (BCR/ABL) veya t (4;11) (MLL/AF4) - Hipodiploidi ≤ 44 (En az bir kriter karşılanmalı)	Standart ve yüksek risk sınıfına girmeyen tüm hastalar

Temel hedef erken dönemde en yüksek lösemik hücre ölümüdür. Nüks beklenen hastaları daha yoğun tedavi etmek, düşük risk grubundaki hastaları ise tedavinin geç yan etkilerinden korumak amacıyla farklı protokoller uygulanmaktadır. Yüksek riskli hastaların tedavisinde daha fazla ajan daha yüksek dozlarda ve daha uzun süre verilmektedir. Yüksek riskli hastalarda uygulanan yoğunlaştırılmış protokoller ara idame ve reindüksiyon-rekonsolidasyon (geciktirmeli yoğunlaştırma) fazlarını da içermektedir. Uygun vakalarda kök hücre nakli yapılmaktadır [26].

İndüksiyon rejimleri tipik olarak glukokortikoid (prednizon, prednizolon ya da deksametazon), vinkristin, antrasiklin ve L-asparaginazdan oluşur. Deksametazon kullanımı özellikle T-ALL'de etkin bulunmuştur [69].

Konsolidasyon tedavisinde sıklıkla kullanılan protokoller yüksek doz metotreksat ve merkaptopürini içerir. Reindüksiyon tedavisi başlangıçta kullanılan ilaçlarla yapılır, 20-30 hafta süre ile vinkristin, kortikosteroid, antrasiklinler ve yüksek doz L-asparaginazın tekrarlayan tedavileri uygulanır.

Akut lenfoblastik lösemili hastalarda relapsın önlenmesi için idame tedavisi gereklidir. Bundan dolayı tüm hastalar idame tedavisi alırlar, tedavi en az 2

yıla tamamlanır. Günlük merkaptopurin ve haftalık metotreksat idame tedavisinin önemli ajanlarıdır [26].

SSS profilaksisinde kraniyal RT ≥ 2 yaş 12 Gy, SSS tutulumunda tedavi amaçlı radyoterapi 1-2 yaş arası 12 Gy, >2 yaş 18 Gy verilmektedir. Bir yaşın altındaki hastalara profilaksi veya tedavi amaçlı radyoterapi verilmemektedir. Orta risk grubunda sadece T hücreli ALL olup tanı beyaz küre sayısı $>100.000/\text{mm}^3$ olanlara ve yüksek risk grubuna profilaktik kraniyal radyoterapi 12 Gy uygulanmaktadır. Allojenik kemik iliği nakline gidecek hastalar, nakilde tüm vücut ışınlaması alacakları için profilaktik kraniyal radyoterapi almamaktadır [26].

2.1.8.3 Akut Myeloblastik Lösemide Tedavi

Akut miyeloid lösemi tedavisinde amaç hastayı en az toksisiteye maruz bırakarak tam remisyon ve remisyonun devamlılığının sağlanmasıdır. 1970'lerde kullanıma giren sitarabin ve antrasiklinler AML tedavisinin temelini oluşturmaktadırlar. Etoposit, deksametazon, 6-tioguanin, siklofosfamid, mitoksantron AML tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardır [70]. Yoğun indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri ile tam remisyon %80-90 oranında sağlanabilmekte ve olguların >60 'ında genel sağkalım elde edilebilmektedir [71].

Hastaların yaklaşık %2-3'ü indüksiyon fazında çoğunlukla tedaviyle ilişkili komplikasyonlardan kaybedilmektedir. İndüksiyon kemoterapi rejimleri, uzun süreli pansitopeni ile sonuçlanan yüksek doz mielosüpresif sitotoksik ajanlardan oluşur. Kemik iliği hipoplazisi döneminde hastalar, hayati tehlike oluşturan enfeksiyon ve kanama riskleri altındadır [72].

Remisyon sağlandıktan sonra postindüksiyon tedavileri uygulanmadığı takdirde neredeyse tüm hastalarda relaps gerçekleştiği gösterilmiştir. Postremisyon tedavisi için stratejiler otolog HKHN, allojenik HKHN veya kemoterapi tedavilerini içerir [73].

AML M3 tedavisinde All-trans retinoik asit (ATRA) kullanımı ile yaşam oranları %85 oranlarına ulaşmıştır [74].

AML-BFM 2004 protokolünde kontrollü şartlarda tedavi elemanlarının yoğunlaştırılması, optimize edilmesi ve toksisitenin azaltılması ile

prognozun iyileştirilmesi amaçlanmaktadır. SSS ışınlanmasının 12'ye karşı 18 Gy ile randomize kontrolüyle merkezi sinir sistemine geç etkilerin azaltılması hedeflenmektedir. Önemli ikincil çalışma hedefleri enfeksiyonla ilişkili ölüm olgularının azaltılması ve relaps riskini erken saptayabilmek amacıyla minimal kalıntı hastalığın prognostik öneminin değerlendirilmesidir. AML BFM 2004 tedavi protokolünde morfoloji, sitogenetik, moleküler genetik tedavi yanıtına göre standart ve yüksek grubu olmak üzere iki risk grubuna yönelik tedavi verilmektedir (Tablo 2.8) [75,76].

AML hastalarının tedavisinde uygulanmış bir diğer lösemi prokolü olan AML BFM 2013 protokolündeki farklılıklar; risk sınıflamasının sitogenetik, moleküler genetik özellikler ve tedaviye yanıtı göre yapılması, profilaktik radyoterapi uygulamasının olmaması, üçlü (sitarabin, prednizon, MTX) intratekal tedavinin uygulanmasıdır [75].

Tablo 2.8: AML BFM 2004 Tedavi Protokolü Risk Sınıflaması

Standart Risk Grubu			
Morfoloji	Sitogenetik	Moleküler genetik	Tedavi yanıtı ²
AML FAB M3	t (15;17)	PML/RAR α	Bağımsız
Down sendromu AML	Trizomi 21 somatik/mozaik		Bağımsız
AML FAB M1/M2 $\pm$ Auer ¹	t (8;21)	AML/ETO1	15. günde blast <%5
AML FAB M1/M2 Auer ¹			15. günde blast <%5
AML FAB M4Eo ¹	inv (16)	CBF β /MYH11	15. günde blast <%5
Yüksek Risk Grubu			
Diğer tümü			

¹ FLT3-ITD varsa yüksek risk grubuna geçirilir.

² Elde veri yoksa morfoloji ve genetiğe göre gruplama yapılır.

Erken tam remisyona girmiş, moleküler anomalileri kötü özellik göstermeyen, tam uygun kardeş donörü olan çocuklara remisyon sonrası allojeneik KİT (kemik iliği nakli) önerilmemektedir; konsolidasyon blokları ile de benzer sağ kalım olduğu için kemik iliği naklinin toksisitesi göz önüne alınarak, KİT seçeneği relapsa bırakılır. Yüksek riskli AML ve relaps

olgularında HLA tam uygun kardeşten/akrabadan allojeneik KİT yapılması önerilmektedir [77].

Akut lenfoblastik lösemi hastalarında ortalama tedavi süresi 2 ila 3 yıl arasında değişmekte, AML hastalarında ise bu süre daha kısa olup daha yoğun kemoterapiler uygulanmaktadır. Akut lösemi hastaları aldıkları kemoterapiler nedeniyle miyelosüpresyona uğradıklarından sürekli bir enfeksiyon tehdidi altında olup aynı zamanda eritrositer ve megakaryositer serilerde baskılanma nedeniyle eritrosit ve trombosit replasman ihtiyacı ve geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi hastalığın süresince söz konusudur [78].

2.2 ENFEKSİYÖZ ETKENLER

İnfant dönemde oluşan immun modulasyondaki yetersizliğin common B prekürsör akut lösemisinin görülme sıklığında, özellikle çocukluk çağı enfeksiyonlarına maruz kalındığı dönemde artış olduğu düşünülmektedir [79]

Bazı viruslerin insanların kromozomlarında bulunan kanser genlerini aktive ettikleri ileri sürülmektedir[80]

EBV enfeksiyonları; enfeksiyöz mononükleoz gibi kendini-sınırlayan-benign bir hastalık, virüs ilişkili hemofagositik sendrom gibi malign olmayan bir proliferasyon veya epitel-lenfoid hücre kökenli malignitelerin yer aldığı bir spektrum içinde gelişebilir. AIDS'li erişkin hastalarda Epstein-Barr virüsün beraberliğinin olduğu oral hairy leukoplakia gibi benign proliferasyon, AIDS'li çocuklarda ise lenfoid interstisyel pnömoni tablosu gelişebilir. EBV ile beraberliği olan malign proliferasyonlar içerisinde nazofarenks kanseri, Burkitt lenfoması, Hodgkin hastalığı, lenfoproliferatif hastalıklar ve AIDS gibi immün yetmezliği olan hastalarda gelişen leomyosarkom yer almaktadır [81].

Parvovirus B19 enfeksiyonları, özellikle kronik hemolitik anemiler (herediter sferositoz, orak hücreli anemi, vs) ve immün yetmezlikli hastalar için problem oluşturmaktadır [82] Bu durumlarda hayatı tehdit eden ağır anemi ve hatta pansitopeni gelişebilir. Parvovirus B19, genellikle hafif nötropeni ve trombositopeni yapar veya geçici olarak pansitopeni, hemofagositoz ve

miyelodisplazi tablolarına yol açabilir [83] Özellikle gebeler için tehlikeli olan bu virus, derin anemi ve nonimmün hidrops fetalise yol açarak fetal ölüme neden olabilir.

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları, belirtilen yaşa ve konağın bağışıklık sisteminin durumuna göre değişir. Asemptomatik enfeksiyonlar özellikle çocuklarda, en sık görülen tablodur. Ergen ve yetişkinlerde, uzun süren ateş ve hafif hepatitle birlikte, heterofil antikor üretimini olmadan (monospot negatif) ortaya çıkan enfeksiyöz mononükleoz benzeri bir tablo görülebilir. HIV ile enfekte kişiler, malign neoplazisi olan veya organ ya da kök hücre transplantasyonu için immünosüpresif tedavi alanlar gibi immün yetmezlikli hastalarda pnömoni, kolit, retinit, meningoensefalit, ve transvers miyelit gibi son organ hastalığı veya ateş, trombositopeni, lökopeni ve hafif hepatitle karakterize CMV sendromu görülebilir. Daha az sıklıkla, biyolojik yanıt modifiye edici ajan kullanan hastalarda retinit ve hepatit gibi son organ hasarı görülebilir[84]

Zorunlu bir hücre içi protozoa olan *Toxoplasma gondii* periyodik, transplasental olarak ya da nadiren laboratuvar kazalarında parenteral olarak; transfüzyon yoluyla; ya da transplante edilen bir organdan edinilir. Immünolojik olarak normal çocuklarda akut kazanılmış enfeksiyon asemptomatik olabilir, lenfadenopatiye sebep olabilir ya da herhangi bir organı tutabilir. Edinildikten sonra latent, kistleşmiş organizma konakta yaşam boyu sebat eder. Bağışıklığı baskılanmış bebek ve çocuklarda başlangıçtaki edinme ya da latent organizmaların tekrar ortaya çıkması merkezi sinir sistemi (MSS) ile ilişkili belirti ve bulgulara sebep olarak vakaların %50'sinde MSS'yi tutar. Tedavi edilmediğinde konjenital enfeksiyon sıklıkla perinatal dönemde ya da yaşamın sonraki döneminde hastalığa sebep olur. En sık koryoretinit ve MSS lezyonlarına sebep olur. Intrauterin büyüme geriliği, bilişsel ve motor kusurlar, ateş, lenfadenopati, döküntü, işitme kaybı, pnömonit, hepatit ve trombositopeni gibi diğer belirtiler oluşabilir. HIV enfeksiyonu olan bebeklerde konjenital toksoplazmozis fulminan olabilir. Transplantasyondan sonra *T. gondii* özgü antikor düzeyleri aynı kalabilir, artabilir ya da azalabilir ve hatta tespit edilemeyecek hale gelebilir. En sıklıkla immünglobulin G (IgG) antikoru

vardır; bu sebeple bu hastalardaki toksoplazmozis seropozitif bir hastadan seronegatif bir alıcıya transplantasyondan kaynaklanır[85]

Hepatit C (HCV) enfeksiyonunun belirti ve bulguları Hepatit A ve B'ninkilerden farklı değildir. Akut hastalığın başlangıcında klinik hafif ve sessizdir, çoğu enfeksiyon asemptomatiktir. Hepatit C geçirmekte olan hastaların %20'sinden azında sarılık görülür, karaciğer kaynaklı serum alanin transaminaz değerlerindeki bozukluk hepait B enfeksiyonunda olduğundan daha az belirgindir. Biyokimyasal olarak karaciğer hastalığı gösterilemese de, enfekte çocukların %80'inde kalıcı enfeksiyon gelişme riski mevcuttur. Kronik enfeksiyonu olan çocukların çoğu asemptomatiktir. Enfekte erişkinlerin %75-85'inde kronik hepatit görülse de, eldeki sınırlı bilgiye göre kronik hepatit ve siroz sıklığı çocuklarda daha azdır. Çocuklarda kronikleşmenin daha az gelişmesinin nedeni, çocukluk çağında hastalığın klinik seyrinin daha hafif ve az karaciğer hasarı ile gidişi ile ilişkili olabilir. HCV nedeni ile karaciğer yetmezliği Birleşik Devletler'de erişkinlerde en sık karaciğer transplantasyonu sebebidir[86]

Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonunun seyri esnasında primer olarak hipergamaglobulinemi, CD4 lenfopeni, CD4/CD8 oranında azalma, anemi, trombositopeni, nötropeni görülebilir. Çocuklar HIV ile genellikle intrauterin dönemde enfekte olur. Doğum sonrası erken dönemde açıklanamayan diare, ateş, gece terlemesi, jeneralize lenfadenopati ve hepatosplenomegali gibi semptom ve bulgular ortaya çıkar. Tekrarlayan viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, fırsatçı enfeksiyonlar görülebilir. HIV enfeksiyonlarında görülebilen kemik iliği bulguları; hiperselülerite, lenfoid agregatlar, plazmositoz ve displazidir. Trombositopeni geliştiğinde kemik iliğinde megakaryositler yeterince mevcut olduğu, dolayısıyla immun sebepli trombositopeni olduğu görülür. Anemi ve nötropeni ise genellikle kemik iliği displazisi ve inefektif hematopoeze bağlıdır. Ayrıca HIV enfeksiyonu, kaposi sarkomu ve bazı Non Hodgkin lenfoma tipleri içinde yatkınlık oluşturur[87]

Herpes simpleks virüsü (HSV) enfeksiyonu büyük çocuklarda genellikle asemptomatiktir. Gingivostomatit HSV tip 1 tarafından oluşturulur. Ateş, iritabilite, ağrılı submandibüler adenopati, gingiva ve ağız içi mukozasında ülseratif enanem ile perioral veziküler lezyonlar ile karakterizedir. Genital herpes enfeksiyonunda kadın veya erkek genital organlarında ve/veya

perincede veziküler veya ülseratif lezyonlar vardır. Son yıllara dek genital herpeste HSV tip 2'nin etken olduğu düşünülmekte idi. Ancak halen ABD'de genital herpes olgularının yarısından fazlası tip 1'e bağlıdır. Primer genital herpesli hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Bu nedenle enfekte kişi ya da sağlık personeli tarafından farkedilmez. Atopik dermatitli hastalarda egzema herpeticum geişebilir ve ağır atopik dermatitten ayırtedilemez. Muayenede erozyonlar, hemorajik kabuklar ve/veya veziküler lezyonlar sıktır. Bakteriyel süperefeksiyona bağlı püstüler lezyonlar görülebilir. İmmünyetmezlikli hastalarda ağır lokal lezyonlar ve daha az sıklıkla dissemine HSV enfeksiyonuna bağlı jeneralize veziküler deri lezyonları ve viseral organ tutulumu gelişebilir. Primer enfeksiyondan sonra HSV ömür boyu latent fazda kalır. Latent virüsün reaktivasyonu genellikle asemptomatiktir. Semptomatik olduğunda rekürren herpes labialis perioral bölgede, genellikle dudak kenarında tek veya grup halinde veziküller şeklinde bulgu verir (uçuk). Semptomatik tekrarlayan genital herpes, penis, skrotum, vulva, serviks, kalçalar, perianal alanlar, uyluk ve sırtta veziküler lezyonlar şeklinde görülür. İmmünkompromize kişilerde genital HSV-2 daha sık tekrarlar ve uzun sürer. Konjunktivit ve keratit primer veya rekürren HSV enfeksiyonuna bağlı gelişebilir. Herpetik dolama, parmakların distal kısmında tek veya çok sayıda veziküler lezyonlarla karakterizedir. HSV, eritema multiforme için tetikleyici bir faktör olarak rol oynar. Tekrarlayan eritema multiforme genellikle semptomatik veya asemptomatik HSV enfeksiyonu ile ilişkilidir. HSV ensefaliti (HSE), yenidoğan harici çocuklarda, adolesanlarda ve erişkinlerde görülür ve primer veya rekürren HSV-1 enfeksiyonuna bağlıdır. HSE olgularının beşte biri pediatrik yaş grubundadır. Semptom ve bulguları ateş, bilinç değişikliği, kişilik değişiklikleri, nöbet ve fokal nörolojik bulgulardır. Ensefalit akut şekilde başlar ve tedavi edilmezse koma ve ölüme kadar gidebilir. Tedavi başlangıcında komada veya semikomada olan hastalarda prognoz kötüdür. HSE genellikle temporal lobu tutar ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyonu saptamada en duyarlı yöntemdir. BOS'ta tipik olarak lenfosit ağırlıklı pleositoz görülür. BOS'ta eritrosit görülmesi önceleri HSE için tipik kabul edilmekte iken erken tanı (hemorajik ensefalitin bulguları gelişmeden) konan olgularda artık bu bulguya nadir olarak rastlanmaktadır. HSV'ye bağlı SSS enfeksiyonların, genellikle HSV-2 ilişkili, hafif, kendi kendini sınırlayan

aseptik menenjit şeklinde de görülebilir. Nadir rastlanan SSS bulgular: Bell paralizi, atipik ağrı sendromları, trigeminal nevralji, asendan myelit. transvers myelit, postenfeksiyöz ensefalomyelit ve rekürren (Mollaret) menenjit'tir [88] Şiddetli, yaşamı tehdit eden HSV enfeksiyonları yenidoğanlar, şiddetli beslenme yetersizliği olanlar, AIDS dahil primer ve sekonder immün yetersizlik hastalıkları ve özellikle kanser ve organ nakli için immün baskılayıcı tedavi rejimi alanlar dahil immün fonksiyonları bozuk olan hastalarda ortaya çıkabilir. Mukozit ve özofajit gibi mukokutaneöz enfeksiyonlar çok yaygındır, ancak klinik görünümleri atipik olabilir ve yavaş yavaş büyüyen, ülser olan, nekrotik hale gelen ve daha derin dokulara doğru yayılan lezyonlara yol açabilir. Diğer HSV enfeksiyonları trakeobronşit, pnömoni ve anogenital enfeksiyonları içerir. Dissemine enfeksiyon karaciğer ve adrenal bezlerin tutulumuyla sepsis benzeri bir tablo, dissemine intravasküler koagülopati ve şoka yol açabilir [89]

2.3 ÇOCUKLUK ÇAĞI AŞILARI

Canlılarda belirli bir hastalığa neden olan mikrobiyolojik etkene karşı aktif olarak bağışıklık geliştirmek için antijen ya da antijenler karışımının uygun bileşimine aşı; bu bileşimin çeşitli metotlarla vücuda uygulanması işlemine de aşılama denir.

Aşılama maliyet yararlılık oranı en düşük olan en etkili koruyucu sağlık uygulamasıdır ([90]). Aşı programları aşılanan çocuğa doğrudan fayda sağlar. Ayrıca dolaylı olarak toplum ("sürü") bağışıklığı yoluyla bağışıklık kazanmamış kişilere de fayda sağlar. Toplum bağışıklığı, popülasyonun enfeksiyona bağışık olan bölümü, bulaşma riskini azaltacak kadar çok olduğunda sağlanmış olur ([91]). Toplum bağışıklığı aşılama için çok küçük olan çocukları ve aşılarla kontrendikasyonları olan kişileri korur. Düzenli olarak önerilen aşıları toplumun çoğunluğunun yaptırması esasına dayanır. Ölümcül hastalıkların dünyada eradike edilmesi bir diğer aşılamamanın amacıdır. Bu amaca yaklaşık 30 yıl önce çiçek hastalığı konusunda erişilmiştir. 1998 yılında Türkiye, Dünya Sağlık Örgütü tarafından çocuk felcinden arındırılmış bölge ilan edilmiştir ([92][93])

2.3.1 Aşı Tipleri

Aşılar başlıca canlı-atenüe ve inaktive aşılar olmak üzere iki şekilde sınıflandırılabilir. Canlı atenüe aşılar, bir virüs ya da bakterinin hastalık yapma özelliğinin ortadan kaldırılması, ancak vücutta çoğalma ve bağışıklık oluşturma yeteneğinin korunmasına dayanır (kızamık, kızamıkçık, kabakulak, OPV, suçiçeği, BCG aşıları gibi). İnaktive aşılar ise virüs ya da bakterinin tamamı (boğmaca, influenza, hepatit A, IPV gibi) veya bir kısmı (Hepatit B, influenza, aselüler boğmaca, difteri, tetanoz gibi) kullanılarak hazırlanırlar.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın belirlediği aşılar aşı takvimine göre tüm çocuklara ücretsiz olarak uygulanmaktadır. 2020 yılı Temmuz ayı itibariyle güncel aşı takvimi Şekil 2.1'de verilmiştir.

	Doğumda	1.ayın sonu	2.ayın sonu	4.ayın sonu	6.ayın sonu	12.ayın sonu	18.ayın sonu	24.ayın sonu	48.ay ³	13 yaş
Hep-B	I	II			III					
BCG			I							
KPA			I	II		R				
DaBT-İPA-Hib			I	II	III		R			
OPA					I		II			
Suçiçeği ¹						I				
KKK						I			II	
Hep-A ²							I	II		
DaBT-İPA									R	
Td										R

¹ 1 Ocak 2012 ve sonrasında doğan çocuklara uygulanacaktır.

² 1 Mart 2011 ve sonrasında doğan çocuklara uygulanacaktır.

³ 1 Temmuz 2016 tarihinde doğanlardan başlamak üzere 48.ayına girmiş olan tüm çocuklara uygulanacaktır.

1 Temmuz 2016 tarihinden önce doğmuş ve halen ilköğretime başlamamış olan çocukların KKK ikinci dozu ve DaBT-İPA aşısı ise 2020-2021, 2021-2022 ve 2022-2023 eğitim ve öğretim dönemlerinde okul aşılamaları şeklinde uygulanacaktır.

Hep-B: Hepatit B Aşısı
BCG: Bacille Calmette-Guerin Aşısı
KPA: Konjuge Pnömonokok Aşısı
DaBT-İPA-Hib: Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus influenza tip b Aşısı (Beşli Karma Aşı)
OPA: Oral Polio Aşısı
Suçiçeği: Suçiçeği Aşısı
KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı
Hep-A: Hepatit A Aşısı
DaBT-İPA: Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio Aşısı (Dörtlü Karma Aşı)
Td: Erişkin Tipi Difteri-Tetanoz Aşısı
R: Rapel (Pekiştirme)

Şekil 2.1: T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Çocukluk Dönemi Aşılama Takvimi (2020)

Aşılar ile uygulanan enfeksiyöz ajan, canlı (zayıflatılmış) ya da ölü (inaktif) olabilir. Birçok viral aşı canlı virus içerir. Bu aşıların uygulanmasından sonra aktif enfeksiyon (virus replikasyonu ile birlikte) gelişse de konakta oluşan olumsuz reaksiyon gerçek hastalığa kıyasla çok hafiftir. Bazı virus ve birçok bakteri aşıları inaktif olarak hazırlanır ve etkenin tamamını ya da bazı parçalarını (subünite) içerir. Bu tip virus ve bakteri aşılarının konakta çoğalma özellikleri yoktur. İnaktif aşılarla uzun süreli bağışıklık elde etmek daha güçtür. Bunun yanı sıra inaktif viral aşılarla yeterli serum antikor düzeyi gelişirken canlı aşılarla olduğu gibi mukozal bağışıklığın gelişmediği bilinmektedir. İnaktif aşılar vücutta çoğalmadığı için immün sistemi baskılanmış çocuklara ve yakınlarına uygulanabilir ([92]).

2.3.1.1 DaBT-İPA-Hib (Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz-İnaktif polio virüsü-hemophilus influenza tip b aşısı) (5li Karma Aşı)

Difteri ve Tetanoz bileşeni toksoid, Boğmaca bileşeni toksoid ve aselüler antijen, Polio bileşeni inaktive (ölü) virüs, Hemofilus İnfluenza Tip B bileşeni proteinle konjuge polisakkarit kapsül aşısıdır.

Aşı dozu 0.5 ml'dir. 3 doz şeklinde, 90 derecelik açıyla kas içine (intramusküler) uygulanır. Beşli karma aşısı 2, 4, 6. ayda uygulanmakta, 18. ayda ise ilk rapel dozu olarak yapılmaktadır. Bu aşılar ile birlikte 6. ve 18. ayda olmak üzere 2 kez de oral polio aşısı (canlı aşı) uygulanmaktadır. 48. ayda difteri-pediyatrik tip asellüler boğmaca- tetanoz-inaktif polio aşısı ve 13 yaşında da bir doz erişkin tip difteri-tetanoz aşısı (92) uygulanır ve 10 yılda bir rapeli önerilir. DaBT-İPA-Hib aşısının üst sınırı 6 yaştır (91). Rapeli:18. ayın sonunda ve 48. ayda Hib aşısının olmadığı 4'lü aşı (DaBT-IPA) uygulanır.

Boğmaca aşısı yan etkilerini azaltmak ve etkinliğini arttırmak amacıyla yapılan çalışmalar sonucu son yıllarda hücreden arınmış (aselüler) bir ya da daha fazla sayıda immunojen içeren ve daha az sistemik reaksiyona yol açan boğmaca aşısı kullanılmaya başlanmıştır. Bu aşılarda hepsinde pertussis toksini bulunması yanında filamentöz hemaglutinin, aglutinojen ve fimbriya antijeni de bulunabilir. Altı yaşından büyüklerde aşı reaksiyonları daha sık gözlenebileceği için ve bu yaşlarda hastalık daha hafif seyrettiğinden boğmaca aşısı bu yaştan sonra yapılmaz. Ancak boğmaca aşısının yarattığı bağışıklık yaşam boyu sürmediğinden son yıllarda asellüler aşı ile bağışıklığın pekiştirilmesi yönünde yayınlar vardır ([92]).

DaBT aşısı kemoterapi ve radyoterapi alanlarda uygulanabilmektedir, ancak tedavi alan hastalarda aşıya yanıt değişken ve yetersiz olabilir. Primer DBT aşılması eksik olanlarda idame tedavisi sırasında DaBT aşısı yapılabilir. Amerikan Çocuk Kanseri Araştırma Grubu bu hastalıkların sık görülmemesi nedeni ile kanserli hastalarda aşılanmanın tedavi bitimine bırakılmasını önermektedir. İngiliz rehberler kemoterapi tamamlanmasında 6 ay sonra 1 doz DaBT aşısı uygulanmasını önermektedir ([94]).

2.3.1.2 Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR) Aşıları

Atenüe (canlı, zayıflatılmış) bir viral aşıdır.

Aşı dozu 0.5 ml'dir. 2 doz şeklinde, subkutan (cilt altına) olarak uygulanır.

1. doz 12 aylık bebeklere uygulanır. Rapel: 4-6 yaşta pekiştirme aşısı olarak yapılmakta iken temmuz 2020 ulusal aşı takvimimizde pekiştirme dozu 48.ayda yapılmaya başlanmıştır.

KKK aşısı, canlı, zayıflatılmış bir viral aşıdır ve bu nedenle, çocuklarda 2 mg/kg veya günde toplam 20 mg'dan daha yüksek bir dozda kortikosteroidler dahil immünosüpresif tedavi (14 günden fazla) görüyorlarsa bu aşıdan kaçınılmalıdır [95] Kortikosteroidler kesildikten sonra, genellikle KKK aşılamaının en az 1 ay ertelenmesi önerilir [95] Ek olarak, bu canlı viral aşı, immün sistemi baskılanmış hastalarda kontrendikedir [95].

Kızamık halen dünyanın pek çok ülkesinde önemli bir enfeksiyondur. Aşılama programları ile salgınlar azalmışsa da son yıllarda bazı ülkelerde aşılama oranlarının düşmesiyle salgınlar gelişmeye başlamıştır. Kızamık aşısı 1954 yılında izole edilen Edmonston suşu kullanılarak geliştirilmiştir. Bu suş halen tüm dünyada değişik aşıların geliştirilmesinde kullanılmaktadır ([92]). Aşının yapılma zamanı ülkeler arasında farklılık gösterir. Kızamık vakalarının nadir görüldüğü ülkelerde anneden geçen kızamık antikörlerinin aşırı nötralize edici etkisi dikkate alınarak aşı 12. aydan sonra yapılmaktadır ([92]).

Kızamıkçık aşısı doğumsal kızamıkçık enfeksiyonunu önlemek amacıyla birçok gelişmiş ülkenin aşılama programında yer almakta ve 12-15. ayda uygulanmaktadır. Kızamıkçık aşısının hazırlanmasında, enfekte fetustan elde edilen virus (RA27/3) hücre pasajları ile zayıflatılarak kullanılmaktadır. Aşı kızamıkçık hastalığına karşı %100'e yakın koruyucudur, buna karşın enfeksiyonun oluşmasına karşı koruyuculuğu %50 civarındadır [95]

2.3.1.3 Hepatit B Aşısı

Rekombinan DNA teknolojisi ile üretilen ve yalnızca Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) içeren ölü (inaktif) bir aşıdır.

Aşı dozu 0.5 ml'dir. 3 doz şeklinde uygulanır: "0, 1 ve 6. ay" ya da "0, 1-2 ve 6. ay" çizelgesiyle 3 kez uygulanır, rapeli yoktur; kas içi (intramusküler) uygulanır. İlk aşı bebeğin doğduğu gün yapılmalıdır. İlk doz ile ikinci doz arasında en az bir ay, ikinci ile üçüncü doz arasında en az dört ay süre geçmesi gerekmektedir ([92]). Son (3 ya da 4.) B hepatiti aşısı, en erken 24. hafta (164 gün) bitiminde yapılabilir.

Türkiye Hepatit B taşıyıcılığı açısından orta derece endemik bir bölge olduğundan, rutin aşılama programına 1998 yılı Haziran ayında dahil edilmiştir ([96]). Hepatit B aşısı Sağlık Bakanlığı takviminde doğumda, 1 ve 6. aylarda uygulanmaktadır. Öncesinde ve sonrasında rutin serolojik tetkik yapamaya gerek yoktur.

Kan ürünlerinin kullanımı, primer hastalık ve uygulanan tedaviye bağlı immun sistem baskılanması gibi değişik etkenlerden dolayı kanserli hastalarda hepatit B enfeksiyonu riski artmıştır. Ülkemizde değişik merkezlerin çalışmalarında HBV ile karşılaşan hastaların sayısının %40-80 oranında olduğu belirtilmektedir ([97]). Antijenemi genellikle %7-15, uzun süreli takipte %40'a kadar, seropozitiflik ise %60'a varan oranlarda saptanmaktadır. Diğer taraftan, kemoterapi alan hastalarda aşılamaya koruyucu titrede serokonversiyonla yanıt yaş, cins, hastalık ve özellikle kemoterapi tipi ve yoğunluğu gibi faktörlere bağlı olarak %70'e varan oranda bildirilmiştir [98] İmmün süpresyon nedeni ile aşı 40 µg dozda ve 3. dozdan sonra antikor titresine bakarak gerekirse 4 doz olarak, hatta 3 ilave dozla uygulanmaktadır. Antikor seviyeleri daha sonra yıllık olarak ölçülmeli ve antikor seviyeleri koruyucu seviyenin altına düşen hastalara takviye dozları uygulanmalıdır [99]. Kemoterapi alan hastalarda yanıt, kemoterapisi kesilmiş olan hastalara göre düşükse de koruyucu antikor titreler oluşturabilmeleri göz önüne alınarak aşılanmaları önerilmektedir ([100]).

2.3.1.4 Pnömonokok Aşıları

Ülkemiz aşı takviminde konjuge pnömonokok aşısı (prevenar 13) tüm çocuklara rutin olarak uygulanmakta olup, polisakkarit pnömonokok aşısı (pneumo 23) özel aşı kapsamına girmektedir.

a) Konjuge pnömonokok aşısı (KPA)

İnaktif, konjuge aşıdır.

Aşı dozu 0.5 ml'dir. 2 doz şeklinde; kas içi (IM) uygulanır. KPA-13, 2, 4 ve 6. aylarda temel aşılama dizisi olarak 3 kez, 12. ayda (12-15 ay arasında yapılabilir) rapel aşısı olarak 4. kez uygulanır iken temmuz 2020 ile Sağlık bakanlığı yeni aşı çizelgemizde 2. ve 4. aylarda 2 kez, 12. ayda (12-15 ay arasında yapılabilir) rapel aşısı olarak 3. kez uygulanmaya başlanmıştır. En erken yaşamın ilk 6 haftasından sonra uygulanabilir. Rapel: 12-15 ay arasında 1 kez'dir ve 12. aydan önce yapılmamalıdır.

Konjüge pnömokok aşısı bakterinin yedi farklı tipine karşı geliştirilmiş bir aşıdır. Bu aşı iki yaşın altındaki çocuklarda uygulanabilir. Orak hücre anemisi, asplenisi veya dalak hasarı, AIDS, diyabet, kanser gibi immün sistemi etkileyen hastalıkları olan veya steroid, kemoterapi gibi immün sistemi bozan ilaçları kullanan iki-beş yaş arasındaki çocuklarda önerilmektedir ([101]).

b) Polisakkarit pnömokok aşısı

İnaktif, Polisakkarit aşıdır.

Aşı dozu 0.5 ml'dir. Kas içine (IM) veya deri altına (SK) uygulanır. Altta yatan tıbbi sorunları olan (Fonksiyonel aspleni, bağışıklığın baskılandığı durumlar, kohlear implant veya BOS sızıntısı) çocuklarda, 2-18 yaşta önerilen PCV-13 dozlarını tamamladıktan sonra PPVS-23 almalıdırlar [102] Çocuklara PPVS -23 aşısı yapılmamışsa, son yapılan KPA13 ten en erken 8 hafta sonra PPVS-23 yapılması önerilmektedir [102] 5 yıl sonra rapel dozu yapılır.

Polisakkarid pnömokok aşısı bakterinin 23 farklı tipine ait antijen içerir. Bu aşı özellikle erişkinde ve iki yaşının üzerinde, pnömokok enfeksiyonu için risk taşıyan kişilere uygulanmak üzere lisans almıştır ([101]).

Konjüge aşı 5 yaşından büyük çocuklar ve erişkinler için de emniyetli ve etkili olsa da polisakkarid aşınının etkili olduğu serotip sayısı daha fazla olduğu için 5 yaş üzerindeki invaziv pnömokok hastalığı riski yüksek olan çocuklara konjüge aşı yerine polisakkarid aşının kullanılması önerilmektedir ([103]).

2 yaşından büyük ve uzun süreli steroid tedavisi, antikanser kemoterapi ve radyoterapi gibi enfeksiyonlara direnci azaltan ilaç veya tedavileri kullanmak zorunda olanlara polisakkarid aşısı uygulanması önerilmektedir ([104]).

2.3.1.5 Varilla Zoster (Suçiçeği) Aşısı

Attenüe (zayıflatılmış) canlı virüs aşısıdır.

Aşı dozu 0.5 ml'dir, deri altı (SK) uygulanır. Tek doz 1-12 yaş arasındaki çocuklara bir ya da iki doz aşısı uygulama tercihi ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Son yıllarda aşılamanın 12-15. aylarda (>1 yaş) ve 4-6. yaşta, toplam 2 kez yapılması önerilmektedir. Ülkemizde su çiçeği aşısı ulusal aşı çizelgemize göre 12.ayda tek doz olarak uygulanmaktadır ancak 13 yaşından büyüklerde aşı uygulanacağına, en az bir ay ara ile 2 doz şeklinde uygulanması önerilmekte olup rapel dozu yoktur.

Sağlıklı prepübertyal çocuklarda tek doz aşidan sonra serokonversiyon oranı %97 olarak bulunmuştur. Adolesan ve erişkinlerde ise tek doz aşidan sonra serokonversiyon oranı %78, iki doz verilenlerde %99'dur. İki doz aşidan sonra remisyonda bulunan lösemili çocuklarda %95 oranında serokonversiyon sağlanmıştır. Aşılanmaya karşın su çiçeği hafif olarak geçirilebilir. En az bir yıldır remisyonda olan, lenfosit sayısı 700/mm³, trombosit sayısı 100 000/mm³'ün üzerinde olan lösemi ve solid tümörlü hastalarda su çiçeği aşının yapılabileceği belirtilmektedir ([92]).

2.3.1.6 Oral Polio Aşısı

Canlı zayıflatılmış inaktive aşısıdır.

Aşı dozajı 2 damla olarak ağızdan; 6. ve 18. ayda olmak üzere 2 doz uygulanır. OPA aşısı salgın riski durumlarında doğumda bile yapılabilir ama 6. haftadan önce yapılan doz uygulanmamış sayılarak aşılama devam edilir.

Canlı OPV kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda ve aynı evde yaşayanlarda kontrendikedir. IPV kemoterapi alan hastalarda DBT ile birlikte verilebilmekte ve yanıt oluşturmaktadır. Primer aşılması eksik olanlar IPV ile gerekli zamanlarda aşılanabilmektedir. Tedavi kesiminden 1

yıl sonra IPV veya OPV ile aşılamaya tamamlanır. Önceden aşılanmış olanlarda da rapel önerilmektedir [81]

2.3.1.7 Hepatit A Aşısı

Ölü virüs aşısıdır.

2 doz şeklinde; aşı dozajı 0.5 ml olacak şekilde kas içi (IM) uygulanır. 1. doz, 18. ayın sonunda 2. doz, 24. ayın sonunda uygulanır. 12-24 ay arasında çocuklarda rutin olarak iki doz hepatit A aşısı önerilmektedir. İki aşı dozu arasında en az 6 aylık aralık bırakılmalıdır.

Kemoterapi altında aşılamaya yanıt zayıf olabilmektedir Kronik karaciğer ve böbrek sorunu olanlarda, endemik alanlara seyahat edecek hastalarda aşılamaya düşünülmesi, titre takibi ile sayı ve doz ayarlanması önerilmektedir ([98]).

2.3.1.8 Tüberküloz Aşısı (BCG)

Canlı zayıflatılmış (atenüe) aşıdır.

Tek doz şeklinde; aşı dozu İlk 1 yaşta 0,05 ml; 1 yaş üstünde 0,1 ml olarak deri içine (intra dermal) uygulanır. Rapel dozu yoktur. Ulusal aşı takvimimizde Doğumdan sonraki 2. Ayda uygulanmaktadır. 5 yaş altındaki çocuklara uygulanabilir. İlk 3 ayda PPD deri testi yapılmadan, 3 aylıktan büyük çocuklara yapılacaksa PPD testine göre karar verilerek test negatif bulunursa uygulanır. BCG aşısı yapıldığı biliniyorsa ya da skar izi varsa PPD ye gerek yoktur. 6 yaş üzeri çocuklara BCG aşısı gerekmez ([105]).

2.3.2 Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinde İmmün Sistem ve Aşılamaya

Çocukluk çağı malignitelerinde sağkalım artmakta olmasına rağmen hastalığın kendisi, uygulanan kemoterapi veya her ikisi birden B lenfositlerini, T lenfositlerini (CD4+ ve CD8+), NK ve plazma hücrelerini etkileyerek immunsupresyona neden olmaktadır ([106]-[107]). Kansere ilişkili immün bozukluklar çok çeşitli ve değişkendir. Kantitatif olarak, lenfosit sayısında, gecikmiş hipersensitivitede, mitojen yanıtında, immunglobulin sentezinde, monosit oksidatif yanıtında ve sitokin sentezinde azalmalar, monosit supresor aktivitede artışlar; kalitatif olarak,

kemotaksi, fagositoz ve bakterisidal aktivite defektleri immun yanıtta bozulmaya neden olmaktadır ([108]).

Hastalığın kendisine ve sitotoksik kemoterapi veya radyoterapiye sekonder olarak gelişen granülositopeni, nötrofil fonksiyonlarında bozukluklar, nötrofillerde azalmış kemotaksis, bakterisidal aktivite ve süperoksit yapımı, immunglobulinlerdeki yetersizlik, fagositik aktivite ve opsonizasyonda görev alan dalağın lösemik hücrelerle infiltre olması enfeksiyonları kolaylaştırır [109–112]. Bu hastalarda granülositopeniye bağlı gelişen enfeksiyonlar tedavi sırasında ve idame fazında en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır ([106], [113]). Deri ve mukoza gibi fiziksel bariyerlerin de tedavi, invazif girişimler vb. nedenlerle ile bozulması, immun sistemi baskılı olan bu hastalarda enfeksiyonlara bağlı mortalitenin artışına katkıda bulunmaktadır ([114]).

Uzun süreli sitotoksik tedavi ve kortikosteroidler hücresel immüniteyi baskılamakta ve hipogamaglobulinemiye neden olmaktadır [115]. Siklofosamid, pürin nükleozid analogları ve kortikosteroidler gibi ajanları içeren tedavi rejimleri immunsupresiftir ([116]). Pürin analogları CD4 (+) T lenfositlerinin tüketimini arttırırken ([117]), glukokortikoidler lenfositlerin parçalanmasına sebep olabilmektedir ([118]). Glukokortikoidler, 6-merkaptopürin, metotreksat ve antrasiklin gibi antineoplastik ajanlar makrofaj fonksiyonlarını bozarak, fagositik ve bakterisidal aktiviteyi belirgin azaltmaktadır ([119]). Ayrıca kemoterapi alan hastalarda hücresel immunitede görülen bozukluk, glukokortikoidlerle tedavi ile daha da belirginleşmektedir ([120]).

Bazı kanserlerin tedavisi radyoterapi gerektirmektedir. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulanacak çocuklara yüksek doz kemoterapi ve bazen birlikte total vücut ışınlaması uygulanmaktadır ([116]). Yoğun tedavi boyunca lösemik hücreler ortadan kaybolurken normal lenfoid ve miyeloid hücre sayısı da azalmaktadır ([121]). T ve B lenfositlerin yenilenmesi farklı zamanlarda olduğundan, bu lenfosit alt gruplarında dengesizliğe neden olmaktadır ([122]). Lenfosit sayısının azalması nedeni ile tedavi tamamlandığında serum total immunglobulin miktarı düşmektedir. Özellikle IgM, IgG ve IgG2 etkilenmektedir ([123], [124]). Tedavi sonrası nötrofiller ve NK hücreleri ilk 1 ayda normal seviyelerine ulaşırken, B

lenfositler normal seviyelere 6. ay, T lenfositler ise 9-12. ay civarında ulaşmaktadır. Immunglobulin seviyelerinin normale dönmesi genellikle 1 yılı almaktadır ([125] [113]). Tedavinin başarı ile tamamlanmasından sonra da kanserli hastalarda, bağışıklık sistemindeki baskılanma bir süre daha devam etmektedir ([106], [126]). Bu süre immunsupresif tedavinin yoğunluğu ve cinsi, uygulanan radyoterapi, altta yatan hastalık ve diğer faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Kanserin kendisi özellikle lösemi ve lenfoma çeşitli derecelerde immunsupresyona neden olduğundan, özellikle akut lösemili çocuklarda standart kemoterapi protokollerinin tamamlanmasından sonra bile aşılama ile önceden kazanılmış koruyucu serum antikor konsantrasyonlarının kaybolduğunun veya spesifik antikor konsantrasyonlarının azaldığının belirlenmiş olması, kemoterapisi tamamlanan çocukların tekrar aşılmasının gerekli olduğunu göstermektedir ([116], [124]).

Standart doz kemoterapi ile tedavi edilen lösemili ve solid tümörlü çocuklara kanser tedavisi sırasında immun suprese olduklarından kızamık-kızamıkçık kabakulak (MMR), oral poliovirus aşısı (OPV), BCG, suçiçeği, oral tifo aşısı ve sarı humma aşısı gibi canlı aşılar tedavi sırasında yapılmamalıdır ([127],[116]). Kemoterapi sırasında canlı olmayan aşılar uygulanabilir. Günümüzde çocuğun genel sağlık durumunun stabil olması ve aşıdan sonra üç hafta stabil kalacağının beklenilmesi koşuluyla, rutin çocukluk çağı immunizasyon takvimlerine uygun olarak canlı olmayan aşılarının kemoterapi sırasında verilebileceği belirtilmektedir ([128]). Ancak bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda, inaktif aşılar (örn: Difteri-boğmaca-tetanoz (DBT), hepatit B, inaktif poliovirus aşısı (IPV), pnömokok, H.influenza) karşı oluşturulan yanıt yetersiz olabilir ve bu durum aşının etkinliğini azaltabilir ([128]). Kemoterapi alan hastalara influenza sezonundan önce inaktif influenza aşısı uygulanmalıdır ([116]).

Uluslararası rehberler kemoterapi tamamlandıktan sonraki 6. ayda immun fonksiyonlarda kantitatif olarak normale dönüş sağlandığı için bu dönemi aşılama başlamak için uygun bulmaktadır ([107]). Genellikle tedavinin tamamlanmasından 3-6 ay sonra aşılama güvenli olmakta ve iyi antikor yanıtları oluşmaktadır ([116], [128]). Tedavinin tamamlanmasından en az 6

ay sonra bir doz aşuya karşı immun cevap oldukça yeterli olmaktadır ([116], [124]).

Tekrar aşılama da çocuğun yaşadığı ülkede rutin olarak yapılan aşuların uygulanması önerilmektedir ([116]). Örneğin İngiliz Rehberleri kemoterapinin tamamlanmasından 6 ay sonra rutin çocukluk çağı aşularının herbirinden (Hib, DTaB, MMR, IPV, konjuge meningokok C) bir rapel doz uygulanmasını önermektedir. Heptavalan konjuge pnömokok aşısı bazı ülkelerin çocukluk çağı aşı takvimlerine dahil edilmiştir ve kemoterapinin tamamlanmasından sonra aşı programına dahil edilmesi önerilmektedir, BCG aşısı yalnızca tüberküloz açısından yüksek riskli çocuklar için düşünülmelidir ([116]).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 2012-2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji servisinde akut lösemi tanısı ile yatan hastaların tedavi öncesi ve sonrası verilerinin retrospektif olarak taranarak analizi planlandı. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, tanı yaşı, down sendromu ile birlikteliği değerlendirilip; tanı anında ve kemoterapi sonrası immünglobulin değerleri, lökosit-nötrofil-lenfosit sayıları, hemogloblin ve trombosit değerleri, sitomegalovirüs-epstein barr virüsü-parvovirüs B 19-toxoplazma gondii-hepatit c virüsü-human immunodeficiency virüsü-herpes simplex 1/2 virüs serolojilerinin ve aşıyla önlenebilen hastalıkların (Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak-Suçiçeği-Hepatit A-Hepatit B ve Tetanoz) antikorları incelenmiştir. Çalışma tek merkezli ve retrospektif yapılmıştır.

Çalışma öncesi İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 12.01.2022 tarihinde 2021/0703 Karar No ile izin alındı. Hastalar aşağıdaki çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterlerine uygun olarak seçildi.

Çalışmaya dahil edilme kriteri: 0-18 yaş arası çocuk hematoloji – onkoloji servisinde akut lösemi tanısı ile yatmış olmak.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Hastanenin veri tabanında ve takip dosya kayıtlarında bilgileri yeterli olmayan hastalar,
2. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulanan/uygulanacak hastalar,
3. Akut lösemi dışındaki malignite tanılı hastalar dahil edilmemiştir,

Dahil edilme kriterlerine uyan hastaların başvuru anındaki verileri dosya kayıtlarından ve hastane bilgi işlem sisteminden tarandı. Taranan veriler hastaların tanıları, hastalığın risk grupları, tanı anındaki yaş, cinsiyet, down sendromu ile birlikteliği, tanı anında ve kemoterapi sonrası immünglobulin değerleri, lökosit-nötrofil-lenfosit sayıları, hemoglobin ve trombosit değerleri, sitomegalovirüs-epstein barr virüs-parvovirüs B19-toxoplazma gondii-hepatit c virüsü-human immunodeficiency -herpes simplex 1/2 virüs serolojilerinin ve aşıyla önlenebilen hastalıkların (Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak-Suçiçeği-Hepatit A-Hepatit B ve Tetanoz) antikorları incelenmiştir.

3.1 VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma ($\text{ort} \pm \text{SS}$), kategorik değişkenler içinse sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi. Kategorik değişkenler arası karşılaştırmada ki-kare testi ya da Fisher'in kesin testi kullanıldı. Tanı anında ve kemoterapi sonrası laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. İki yönlü p değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler R versiyon 4.0.0 ile yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24 programı kullanıldı.

BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Bu çalışmaya 2012-2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji – Onkoloji Servisi’nde yatan ve çalışma kriterlerini karşılayan 77 kız (%47,5) ve 85 erkek (%52,5) olmak üzere toplam 162 akut lösemi hastası alındı. Çalışmaya katılan hastaların tanı yaşları 2 ay ile 215 ay arasında olup ortalama yaş 75,8 ay idi. Hastaların mevcut tedavi süreleri ALL hastaları için ortalama 26,2 ay; AML hastaları için 15,8 ay idi. Kliniğimizde takipliyken başka merkezde tedavi olma istediği, kök hücre transplantasyonu ve ölüm nedeniyle 40 (%24,7) hasta takipten çıktı. Bu 40 hastanın 31 (%21,7)’i ALL tanılı, 9 (%47,4)’u AML tanılı idi. Hastaların 8 (%4,94)’ünde down sendromu birlikteliği vardı. Down sendromlu akut lösemili 8 hastanın 3 (%37,5)’ü ALL iken 5 (%62,5)’i AML idi. B-ALL tanılı down sendromlu hastaların 2 (%66,6)’si MRG, 1 (%33,3)’i SRG risk grubundaydı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların Demografik Özellikleri

Hastaların Demografik Özellikleri	N	%
Cinsiyet:	162	
Kız	77	47,5
Erkek	85	52,5
Tanısı:	162	
ALL	143	88,3
AML	19	11,7
Alttanı:	162	
B-ALL	127	78,4
T-ALL	16	9,88
AML	19	11,7
Risk grubu:	143	
Standart	58	40,6
Median	65	45,5
High	20	14,0
Down	8	
ALL	3	2,10
AML	5	26,3

4.2 LABORATUVAR DEĞERLERİNİN DAĞILIMI

Hastaların ilk tanı laboratuvar değerleri en düşük-en yüksek ve ortalama değerleri ile Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2: İlk Tanı Laboratuvar Değerleri

İlk Tanı (n=162)	min-max	ortalama±SD
Lökosit (/mm ³)	1000-645000	40377±84800
Hemoglobin (g/dl)	2,30-13,6	8,12±2,40
Trombosit (/mm ³)	3100-372000	75304±78811
Notrofil (/mm ³)	0-14200	2157±3226
Lenfosit (/mm ³)	110-546000	24792±60232
LDH (U/l)	63,3-6628	882±960
Urik asit (mg/dl)	0,20-14,2	4,89±2,47

Tedavi sonrası laboratuvar değerleri ise Tablo 4.3’te verilmiştir.

Tablo 4.3: Tedavi Sonrası Laboratuvar Değerleri

Tedavi Sonrası (n=111)	min-max	ortalama±SD
Lökosit (/mm ³)	700-15000	6951±2499
Hemoglobin (g/dl)	8,10-16,5	13,2±1,31
Trombosit (/mm ³)	60000-487000	248541±78776
Notrofil (/mm ³)	100-8810	3859±1883
Lenfosit (/mm ³)	400-5400	2406±940

4.3 İMMUNGLOBULİN DEĞERLERLERİNİN İNCELENMESİ VE YAŞA GÖRE DEĞERLERİ

Hastaların ilk tanı laboratuvarındaki immünglobulin değerleri yaşa göre *Harriet Lane El Kitabı*'na uygun şekilde değerlendirildi [129]. Yaş grubuna göre Ig G değeri düşük olan hasta sayısı 41 (%28,5); Ig M değeri düşük olan hasta sayısı 46 (%34,3); Ig A değeri düşük olan hasta sayısı 19 (%13,2) olarak saptandı. Hastaların ilk tanı anındaki immünglobulin değerleri ve yaşa göre değerlendirilmesi Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4: İlk Tanı Ig Düzeyleri ve Tanı Yaşına Göre Değerleri

İlk Tanı	n	ortanca (min-max)	Düşük		normal		Yüksek	
			n	%	N	%	N	%
Ig G (mg/dl)	144	857 (25,0-2243)	41	28,5	102	70,8	1	0,69
Ig M (mg/dl)	134	88 (11,0-610)	46	34,3	82	61,2	6	4,48
Ig A (mg/dl)	144	85 (9,0-2087)	19	13,2	112	7,8	13	9,03

Down Sendromlu hastaların ilk tanı laboratuvarındaki immünglobulin değerleri yaşa göre değerlendirildi. Yaş grubuna göre Ig G değeri düşük olan hasta sayısı 2 (%28,6); Ig M değeri düşük olan hasta sayısı 2 (%33,3) olarak saptandı. Down Sendromlu hastaların ilk tanı anındaki immünglobulin değerleri ve yaşa göre değerlendirilmesi Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5: Down Sendromlu Hastalarda İlk Tanı Ig Düzeyleri ve Tanı Yaşına Göre

İlk Tanı	n	ortanca (min-max)	Düşük		Normal		Yüksek	
			n	%	n	%	n	%
Ig G (mg/dl)	7	834 (25,0-1496,0)	2	28,6	5	71,4	0	
Ig M (mg/dl)	6	75 (28,0-181,0)	2	33,3	4	66,7	0	
Ig A (mg/dl)	7	123 (52,0-455,0)	0		6	85,7	1	14,3

Tedavi bitimi immunglobulin değerleri yaşa göre *Harriet Lane El Kitabı*'na uygun şekilde değerlendirildi[129]. Yaş grubuna göre Ig G değeri düşük olan hasta sayısı 13 (%34,2); Ig M değeri düşük olan hasta sayısı 14 (%42,4); Ig A değeri düşük olan hasta sayısı 14 (%34,1) olarak saptandı. Hastaların tedavi bitimi immunglobulin değerleri ve yaşa göre değerlendirilmesi Tablo 6 da verilmiştir.

Tablo 4.6: Tedavi Sonrası Ig Düzeyleri ve Tedavi Bitim Yaşına Göre Kategorileri

Tedavi Sonrası	n	ortanca (min-max)	Düşük		normal		Yüksek	
			n	%	N	%	n	%
Ig G (mg/dl)	38	832 (215;1803)	13	34,2	25	65,8		
Ig M (mg/dl)	33	56.0 (4.00;790)	14	42,4	16	48,5	3	9,09
Ig A (mg/dl)	41	82.0 (24.0;263)	14	34,1	27	65,9		

Tablo 4.7: İmmunglobulin Değerleri Düşük Olan Hastaların Akut Lösemi Cinsine ve İlk Tanı-Tedavi Sonrasına Göre Dağılımı

		n	ALL		AML	
			N	%	n	%
Ig G Düşüklüğü	İlk tanı	41	34	82,9	7	17
	Tedavi sonrası	13	12	92,3	1	7,7
Ig M Düşüklüğü	İlk tanı	46	40	86,9	6	13
	Tedavi sonrası	14	14	100	0	0
Ig A Düşüklüğü	İlk tanı	19	16	84,2	3	15,7
	Tedavi sonrası	14	14	100	0	0

Ig G değeri düşüklüğü saptanan 41 hastanın tedavi sonrasında 8 (%19,5)'ine bakılmış olup 3 (%37,5)'ünde Ig G düşüklüğünün devam ettiği görülmüştür. Ig A değeri düşük saptanan 19 hastanın tedavi sonrasında 3 (%15,8)'üne bakılmış olup 3 (%100)'ünde Ig A düşüklüğünün devam ettiği görülmüştür. Ig M değeri düşük saptanan 46 hastanın tedavi sonrasında 10

(%21,7)'una bakılmış olup 3 (%30)'ünde Ig M düşüklüğünün devam ettiği görülmüştür (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: İlk Tanıda İmmünglobulin Değerleri Düşük Olanların Tedavi Sonrası Seyri

	n	İlk Tanı				Tedavi Sonrası					
		düşük				düşük		normal		Yüksek	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ig G	144	41	28,5	8	19,5	3	37,5	5	62,5	0	0
Ig A	144	19	13,2	3	15,8	3	100	0	0	0	0
Ig M	134	46	34,3	10	21,7	3	30	5	50	2	20

IgG değeri normal aralıkta olan 102 hastanın tedavi sonrasında 29 (%28,4)'una bakılmış olup 9 (%31)'unda IgG düşüklüğü geliştiği görülmüştür. IgA değeri normal saptanan 112 hastanın tedavi sonrasında 33 (%29,5)'üne bakılmış olup 10 (%30,3)'unda IgA düşüklüğü geliştiği görülmüştür. IgM değeri normal saptanan 82 hastanın tedavi sonrasında 21 (25,6)'ine bakılmış olup 10 (%47,6)'unda IgM düşüklüğü geliştiği görülmüştür (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: İlk Tanıda İmmünglobulin Değerleri Normal Aralıkta Olanların Tedavi Sonrası Seyri

	n	İlk Tanı				Tedavi Sonrası					
		normal				düşük		normal		Yüksek	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ig G	144	102	70,8	29	28,4	9	31	20	69	0	0
Ig A	144	112	77,8	33	29,5	10	30,3	23	69,7	0	0
Ig M	134	82	61,2	21	25,6	10	47,6	10	47,6	1	4,8

4.4 AŞIYLA ÖNLENEBİLEN HASTALIKLARIN ANTİKOR YANITLARI

Dosya bilgilerinde aşılarının tam olduğu beyan edilen akut lösemili hastaların ilk tanı ve tedavi sonrası aşı yanıtları değerlendirilmiştir. Retrospektif olan çalışmamızda eski hasta verilerinin yeni laboratuvar sistemlerine aktarımından kaynaklı olarak bazı sonuçlara ulaşılamamıştır.

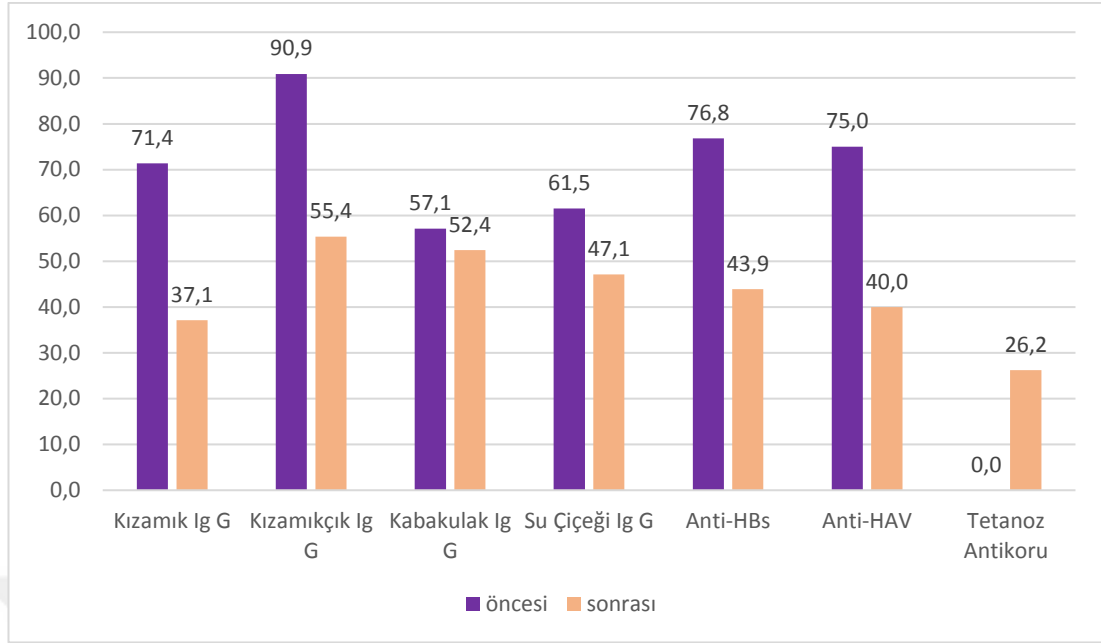
İncelenen 132 akut lösemili hastanın kızamıkçık IgM 1 (%0,76) hastada pozitif saptanarak akut enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir. Dokuz aylık bir hastanın bakılan kızamıkçık antikor titresi pozitif saptanmıştır. Tedavi sonrasında 23 hastada bakılan kabakulak IgM değeri 1 (%4,35) hastada ve kızamıkçık Ig M bakılan 35 hastanın 1 (%2,86)'inde pozitiflik saptanarak aktif enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir. İncelenen 162 hastanın 7 (%4,3)'si 18 aydan küçük olmasına rağmen HAV antikor titresi pozitif olarak saptanmıştır. İncelenen 155 hastanın 2 (%1,30)'sinde HbsAg ve Anti-HBs pozitif olarak saptanmıştır. HbsAg kontrol sonucunda negatiflik tespit edilerek kronik HBV enfeksiyonu olmadığı, bu durumun laboratuvar hatası olduğu görülmüştür.

Tedavi sonrasında bakılan 98 hastanın 43 (%43,9)'ünde Anti-HBs pozitif saptanmıştır. Tedavi sonrasında tetanoz antikorlarına bakılan 65 hastadan 17 (%26,2)'sinde pozitiflik saptanmıştır.

Çalışmamızdaki hastaların ilk tanı ve tedavi sonrası aşı yanıtları ayrıntılı olarak Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10: Aşıyla Önlenebilen Hastalıkların İlk Tanı ve Tedavi Sonrası Antikorlarının Değerlendirilmesi

Aşıyla Önlenebilen Hastalıkların Antikorları		İlk Tanı		Tedavi Sonrası	
		n	%	n	%
Kızamık Ig M	Negatif	12	100	24	100
	Toplam	12		24	
Kızamık Ig G	Negatif	4	28,6	53	59,6
	Pozitif	10	71,4	33	37,1
	Gri zon			3	3,37
	Toplam	14			
Kızamıkçık Ig M	Negatif	131	99,2	34	97,1
	Pozitif	1	0,76	1	2,86
	Toplam	132		35	
Kızamıkçık Ig G	Negatif	5	3,79	27	29,3
	Pozitif	120	90,9	51	55,4
	Gri zon	7	5,30	14	15,2
	Toplam	132		92	
Kabakulak Ig M	Negatif	12	100	22	95,7
	Pozitif			1	4,35
	Toplam	12		23	
Kabakulak Ig G	Negatif	6	42,9	36	42,9
	Pozitif	8	57,1	44	52,4
	Gri zon			4	4,76
	Toplam	14		84	
Su Çiçeği Ig M	Negatif	25	100	22	100
	Pozitif				
	Toplam	25		22	
Su Çiçeği Ig G	Negatif	9	34,6	44	50,6
	Pozitif	16	61,5	41	47,1
	Gri zon	1	3,85	2	2,30
	Toplam	26		87	
Anti-HBs	Negatif	36	23,2	55	56,1
	Pozitif	119	76,8	43	43,9
	Toplam	155		98	
Anti-HAV	Negatif	38	25	54	60
	Pozitif	114	75	36	40
	Toplam	152		90	
Tetanoz Antikoru	Negatif			48	73,8
	Pozitif			17	26,2
	Toplam	0		65	



Şekil 4.1: Aşıyla Önlenebilen Hastalıkların İlk Tanı ve Tedavi Sonrası Antikorlarının Dağılımı

4.4.1 Tanı Anında Aşı Antikor Yanıtları Pozitif Olan Hastaların Kemoterapi Sonrasındaki Seyirleri

İlk tanıda kızamık IgG pozitif olan 10 hastanın tedavi sonrasında 6 (%60)'sına kontrol bakılmış olup 2 (%33,3) hastada negatifleştiği; 1 (%16,7) hastada gri zonda olduğu görülmüştür. Kızamıkçık IgG pozitif olan 120 hastanın tedavi sonrasında 68 (%57)'ine kontrol bakılmış olup 18 (%26,5)'inde negatifleşme; 7 (%10,3)'sinde gri zon olduğu; gri zon olanlardan 1 tanesinin down sendromlu olduğu görülmüştür. Kabakulak IgG pozitif olan 8 hastanın tedavi sonrasında 5 (%62,5)'ine kontrol bakılmış olup 1 (%20) hastanın gri zonda olduğu görülmüştür. VZV IgG pozitif olan 16 hastanın tedavi sonrasında 8 (%50)'ine kontrol bakılmış olup 3 (%37,5)'ünde negatifleşme görülmüştür. Anti-HBs pozitif olan 119 hastanın tedavi sonrasında 72 (%60,5)'sine kontrol bakılmış 33 (%45,8) hastanın negatifleştiği, negatifleşen 1 hastanın down sendromlu olduğu görülmüştür. Anti-HAV pozitif olan 114 hastanın tedavi sonrasında 62 (%54,4)'sinin kontrol bakılmış olup 29 (%46,8)'unun negatifleştiği görülmüştür (Tablo 4.11; Tablo 4.12).

Tablo 4.11: Tanı Anındaki Aşı Yanıtları Pozitif Olanların Kemoterapi Sonrası Seyri

	n	İlk Tanı		Tedavi Sonrası			
		Pozitif		N		Pozitif	
		n	%	n	%	n	%
Kızamık Ig G	14	10	71,4	6	60	3	50
Kızamıkçık Ig G	132	120	90,9	68	57	43	63,2
Kabakulak IgG	14	8	57,1	5	62,5	4	80
Su Çiçeği Ig G	26	16	61,5	8	50	5	62,5
Anti-HBs	155	119	76,8	72	60,5	39	54,2
Anti-HAV	152	114	75	62	54,4	33	53,2

Çalışmamızda ilk tanıda aşı yanıtı olan hastaların tedavi sonrası antikor kayıplarını cinsiyet, yaş, akut lösemi alt grubu ve risk grubuna göre karşılaştırdık. İstatistiksel değerlendirme için yeterli sayıya sahip Hepatit A-Kızamıkçık-Hepatit B'e karşı antikor yanıtı olan hastalar dahil edildi. İlk tanıda Anti-HAV pozitif olan 62 hastanın tedavi sonrası antikor kaybı olan grubun olmayan gruba göre yaş için karşılaştırılmasında 2 yaş üstü 25 (%86,2) hastanın antikor kaybının 2 yaş altı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: İlk Tanıda Hepatit A-Kızamıkçık-Hepatit B Aşı Yanıtı Olan Hastaların Tedavi Sonrası Antikor Kayıplarının Cinsiyet, Yaş, Akut Lösemi Cinsi ve Risk Grubuna Göre Karşılaştırılması

			Pozitif		Negatif & Gri zon		P.overall
			n	%	N	%	
Hepatit B	Cinsiyet	Kız	17	43,6	18	54,5	0,490
	(N=72)	Erkek	22	56,4	15	45,5	
	Yaş	2 yaş altı	4	10,3	4	12,1	1,000
	(N=72)	2 yaş üstü	35	89,7	29	87,9	
	Tanı	ALL	35	89,7	32	97	0,366
	(N=72)	AML	4	10,3	1	3,03	
	Risk	HRG	3	8,57	5	15,6	0,741
	Grubu	MRG	17	48,6	14	43,8	
	(N=67)	SRG	15	42,9	13	40,6	
Hepatit A	Cinsiyet	Kız	14	42,4	16	55,2	0,455
	(N=62)	Erkek	19	57,6	13	44,8	
	Yaş	2 yaş altı	0		4	13,8	0,043
	(N=62)	2 yaş üstü	33	100	25	86,2	
	Tanı	ALL	33	100	28	96,6	0,468
	(N=62)	AML	0		1	3,45	
	Risk	HRG	3	9,09	4	14,3	0,719
	Grubu	MRG	15	45,5	14	50	
	(N=62)	SRG	15	45,5	10	35,7	
Kızamıkçık	Cinsiyet	Kız	18	41,9	12	48	0,812
	(N=68)	Erkek	25	58,1	13	52	
	Yaş	2 yaş altı	3	6,98	2	8	1,000
	(N=68)	2 yaş üstü	40	93	23	92	
	Tanı	ALL	41	95,3	24	96	1,000
	(N=68)	AML	2	4,65	1	4	
	Risk	HRG	2	4,88	5	20,8	0,136
	Grubu	MRG	22	53,7	9	37,5	
	(N=65)	SRG	17	41,5	10	41,7	

4.4.2 Tanı Anında Aşı Antikor Yanıtları Negatif Olan Hastaların Kemoterapi Sonrasındaki Seyirleri

VZV IgG negatif olan 9 hastanın tedavi sonrasında 8 (%88,9)'inde kontrol bakıldığında 2 (%25) hastada pozitiflik görülmüştür. Kızamıkçık IgM negatif olan 131 hastanın tedavi sonrasında 33 (%25,2)'ünde kontrol bakılmış olup 1 (%3) hastada pozitiflik görülmüş olup akut enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir. Kabakulak IgG negatif olan 6 hastanın tedavi sonrasında 5 (%83,3)'inde kontrol bakıldığında 1 (%20) hastada pozitiflik görülmüştür. Kabakulak IgM negatif olan 12 hastanın tedavi sonrasında 6 (%50)'sının kontrolünde 1 (%20) hastanın pozitif olduğu görülmüş ve akut enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir. Anti-HBs negatif olan 36 hastanın tedavi sonrasında 22 (%61,1)'sinde kontrol bakılmış olup 3 (%13,6) hastada pozitiflik görülmüştür (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Tanı Anındaki Aşı Yanıtları Negatif Olanların Kemoterapi Sonrası Seyri

	İlk Tanı			Tedavi Sonrası			
	N	Negatif		N		Negatif	
		N	%		%	N	%
Kızamık Ig M	12	12	100	5	41,7	5	100
Kızamık Ig G	14	4	28,6	3	75	3	100
Kızamıkçık Ig M	132	131	99,2	33	25,2	32	97
Kızamıkçık Ig G	132	5	3,79	2	40	2	100
Kabakulak IgM	12	12	100	6	50	5	83,3
Kabakulak Ig G	14	6	42,9	5	83,3	4	80
Su Çiçeği Ig M	25	25	100	7	28	7	100
Su Çiçeği Ig G	26	9	34,6	8	88,9	6	75
Anti-HBs	155	36	23,2	22	61,1	19	86,4
Anti-HAV	152	38	25	22	57,9	22	100

4.4.3 Diğer Enfeksiyöz Etkenlerinin Serolojisi

Çalışmadaki 131 hastanın 1 (%0,76)'inde PV-B19 Ig M ve 4 (%2,96)'ünde EBV-VCA IgM pozitif olup aktif enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası bakılan 28 hastanın 2 (%7,14)'sinde EBV-VCA IgM pozitifliği saptanmış olup akut enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir. İlk tanıda 145 hastanın 6 (%4,13)'sında CMV IgM pozitif olarak saptanmış olup aktif

enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir. Tedavi sonrasında bakılan 30 hastanın CMV IgM pozitifliği 3 (%10,0) hastada saptanmış olup aktif enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir. İlk tanıda 154 hastanın 2 (%1,30)'sinde Anti-HCV pozitif olarak saptanmıştır. Tedavi sonrasında bakılan 56 hastadan 1 (%1,79)'inde Anti-HCV pozitif olarak saptanmıştır (Bu hastanın geliş değerlendirmesinde de Anti-HCV pozitifliği mevcut). Yüzdokuz hastadan HSV TıP-2 IgM pozitif hasta sayısı 1 (%0,92) olup akut enfeksiyon lehinedir.

Çalışmamızdaki hastaların ilk tanı ve tedavi sonrası diğer enfeksiyöz etkenlerin değerlendirilmesi ayrıntılı olarak Tablo 4.14'de verilmiştir.



Tablo 4.14: Diğer Enfeksiyöz Etkenlerin İlk Tanı ve Tedavi Sonrası Değerlendirilmesi

Enfeksiyöz Etkenlerin Değerlendirilmesi		İlk Tanı		Tedavi Sonrası	
		n	%	n	%
CMV Ig M	Negatif	139	95,8	27	90
	Pozitif	6	4,13	3	10
	Toplam	145		20	
CMV Ig G	Negatif	21	14,5	4	86,6
	Pozitif	124	85,5	26	13,3
	Toplam	145		30	
T. gondii Ig M	Negatif	135	100	24	100
	Toplam	135		24	
T. gondii Ig G	Negatif	121	91	20	83,3
	Pozitif	12	9,02	4	16,7
	Toplam	133		24	
PV-B19 Ig M	Negatif	131	99,2	26	100
	Pozitif	1	0,76		
	Toplam	132		26	
PV-B19 Ig G	Negatif	102	77,9	17	65,4
	Pozitif	25	19,1	7	26,9
	Gri zon	4	3,05	2	7,7
	Toplam	131		26	
EBV-VCA Ig M	Negatif	130	96,3	26	93
	Pozitif	4	2,96	2	7
	Gri zon	1	0,74		
	Toplam	135		28	
EBV-VCA Ig G	Negatif	62	46,6	13	46,4
	Pozitif	69	51,9	15	53,6
	Gri zon	2	1,50		
	Toplam	133		28	
Anti-HIV	Negatif	155	100	54	100
	Toplam	155		54	
Anti-HCV	Negatif	152	98,7	55	98,2
	Pozitif	2	1,30	1	1,8
	Toplam	154		56	
HSV-1 Ig M	Negatif	110	100	18	100
	Toplam	110		18	
HSV-1 Ig G	Negatif	51	46,8	9	50
	Pozitif	58	53,2	8	44,4
	Gri zon			1	5,5
	Toplam	109		18	
HSV-2 Ig M	Negatif	108	99,1	18	100
	Pozitif	1	0,92		
	Toplam	109		18	
HSV-2 Ig G	Negatif	80	74,1	12	70,6
	Pozitif	28	25,9	5	29,4
	Toplam	108		17	

4.4.4 İlk Tanıda Seropozitif Olan Enfeksiyöz Etkenlerin Kemoterapi Sonrası Seyri

İlk tanıda T. Gondii IgG pozitif saptanan 12 hastanın tedavi sonrasında 3 (%25)'üne kontrol bakılmış olup 1 (%33,3)'nin negatifleştiği görülmüştür. PV-B19 IgG pozitif olan 25 (%19,1) hastanın tedavi sonrasında 5 (%20)'ine kontrol bakılmış olup 2 (%40) hastada negatifleşme; 1 (%20) hastanın da gri zonda olduğu görülmüştür. EBV-VCA IgG pozitif olan 69 hastanın tedavi sonrasında 12 (%17,4)'üne kontrol bakılmış olup 1 (%8,3)'inde negatifleştiği saptanmıştır. İlk tanıda EBV-VCA IgM pozitif olan 4 hastanın tedavi sonrasında 1 (%25)'inde kontrol bakılmış olup o hastada da negatifleştiği görülmüştür. CMV IgG pozitif olan 124 hastanın tedavi sonrasında 26 (%21)'sının kontrolüne bakılmış olup 26 (%100) hastada pozitifliğin devam ettiği görülmüştür. Anti-HCV pozitif olan 2 hastanın tedavi sonrasında 1 (%50)'ine kontrolüne bakıldığında negatifleştiği görülmüştür. Anti-HSV-Tip1 IgG pozitif olan 58 hastanın tedavi sonrasında 7 (%12)'sinde kontrol bakılmış olup 2 (%66,7)'sinde negatifleşme görülmüştür. Anti-HSV-Tip2 IgG pozitif olan 28 hastanın tedavi sonrasında 3 (%11)'üne kontrol bakılmış olup 1 (%33,3)'inde negatifleşme görülmüştür (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: İlk Tanıda Seropozitif Olan Enfeksiyöz Etkenlerin Tedavi Sonrası Seyri

	İlk Tanı			Tedavi Sonrası			
	N	Pozitif		N		Pozitif	
		n	%	n	%	n	%
CMV Ig G	145	124	85,5	26	21	26	100
T.gondii Ig G	133	12	9	3	25	2	66,7
PV-B19 IgG	131	25	19,1	5	20	2	40
EBV-VCA Ig M	135	4	2,96	1	25	0	0
EBV-VCA Ig G	133	69	51,9	12	17,4	11	91,7
Anti-HCV	154	2	1,3	1	50	1	100
Anti-HSV-1 Ig G	109	58	53,2	7	12	5	71,4
Anti-HSV-2 Ig G	108	28	25,9	3	11	2	66,7

4.4.5 İlk Tanıda Seronegatif Olan Enfeksiyöz Etkenlerin Kemoterapi Sonrası Seyri

CMV IgG negatif olan 21 hastanın tedavi sonrasında 5 (%23,8)'inin kontrolüne bakıldığında 1 (%20)'inde pozitifleşme olduğu görülmüştür. CMV IgM negatif olan 139 hastanın tedavi sonrasında 30 (%21,5)'unda kontrol bakılmış olup 3 (%10) hastada pozitifleşme olduğu görülmüş ve akut enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir. T. gondii-IgG negatif olan 121 hastanın tedavi sonrasında 21 (%17,4)'inde kontrol bakıldığında 2 (%9,5) hastada pozitifleşme olduğu görülmüştür. PV-B19 IgG negatif olan 102 hastanın tedavi sonrasında 20 (%19,6)'sinin kontrolüne bakıldığında 4 (%20) hastada pozitiflik; 1 (%5) hastada gri zonda olduğu görülmüştür. EBV-VCA IgG negatif olan 62 hastanın tedavi sonrasında 13 (%21)'ünün kontrolüne bakıldığında 3 (%23,1) hastada pozitiflik görülmüştür. EBV-VCA IgM negatif olan 130 hastanın tedavi sonrasında 24 (%18,5)'ün kontrolünde 2 (%8,3) hastada pozitif olduğu görülmüş ve akut enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir. Anti-HSV-1 IgG negatif olan 51 hastanın tedavi sonrasında 6 (%11,8)'sının kontrolüne bakıldığında 2 (%33,3) hastada pozitiflik; 1 (%16,7) hastanın gri zonda olduğu görülmüştür. Anti-HSV-2 IgG negatif olan 80 hastanın tedavi sonrasında 9 (%11,3)'ünün kontrolüne bakıldığında 4 (%44,4) hastada pozitiflik, 1 (%11,1) hastada gri zonda olduğu görülmüştür (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: İlk Tanıda Seronegatif Olan Enfeksiyöz Etkenlerin Tedavi Sonrası Seyri

	N	İlk Tanı				Tedavi Sonrası	
		Negatif		n		Negatif	
		n	%	n	%	n	%
CMV Ig M	145	139	95,9	30	21,5	27	90
CMV Ig G	145	21	14,5	5	23,8	4	80
T.gondii Ig M	135	135	100	24	17,8	24	100
T.gondii Ig G	133	121	91	21	17,4	19	90,5
PV-B19 Ig M	132	131	99,2	25	19,1	25	100
PV-B19 Ig G	131	102	77,9	20	19,6	15	75
EBV-VCA Ig M	135	130	96,3	24	18,5	22	91,7
EBV-VCA Ig G	133	62	46,6	13	21	10	76,9
Anti-HIV	155	155	100	54	34,8	54	100
Anti-HCV	154	152	98,7	54	35,5	54	100
Anti-HSV-1 Ig M	110	110	100	13	11,8	13	100
Anti-HSV-1 Ig G	109	51	46,8	6	11,8	3	50
Anti-HSV-2 Ig M	109	108	99,1	13	12	13	100
Anti-HSV-2 Ig G	108	80	74,1	9	11,3	4	44,4

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Normal miyeloid veya lenfoid hematopoezin belirli bir aşamasında duraklaması ve klonal çoğalması sonucu ortaya çıkan akut lösemiler çocukluk çağı lösemilerinin %97'sini oluşturmaktadır [1]. Çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %80'i ALL, %17'si AML ve %3'ü KML'dir. Dünya genelinde ALL ve AML insidans oranlarında bazı değişiklikler vardır [130]. Bizim çalışmamızda 162 hastamızın %88,3'ü ALL, %11,7'si AML tanısı almıştır. ALL'lerin %80-85'i prekürsör B hücre, %15'i prekürsör T hücrelerinden oluşmaktadır [26]. Bizim çalışmamızda ALL'li hastalarımızın %78'ini B-ALL, yaklaşık %10'unu T-ALL oluşturmaktadır.

Cinsiyete göre dağılım incelendiğinde ALL, her yaş grubunda erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmektedir [131]. AML, ALL 'den farklı olarak, erkekler ve kızlarda benzer sıklıkta görülmektedir[132]. Çalışmamızda cinsiyet farklılığının lösemi tipine göre dağılımı incelendiğinde literatüre benzer olarak ALL tanılı hastalarımızın %52'si erkek ve %48'i kız hasta iken; AML tanılı hastalarımızda literatürden farklı olarak erkekler daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu farklılığın AML tanılı hasta sayısının az olmasıyla ilişki olduğu düşünülmüştür.

Çocukluk çağı ALL'lerinin %2'sini Down Sendrom (DS)lu hastalar oluşturmaktadır [133][134]. Bizim çalışmamızda da benzer oranda ALL hastalarının %1,8'ini DS'lu hastalar oluşturmaktaydı.

DS'lularda kanser insidansını araştırmak için yapılan bir çalışmada; testis tümörleri hariç solid organ tümörleri daha az sıklıkta, lösemi ve lenfoma insidansı beklenenden daha fazla bulunmuş; AML riski 5 yaşından

küçüklerde, ALL riski ise yaştan bağımsız olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır [135]. DS'lu çocuklarda lösemi prevalansı genel popülasyona göre 10-20 kat daha fazladır [136]. Bizim çalışmamızda da DS'lu akut lösemili hasta oranı %5 oranında ve DS'lu AML hastalarının hepsi 5 yaşından küçük idi.

Kanserle ilişkili bağışıklık bozuklukları kantitatif ve kalitatif değişiklikler olarak tanımlanmıştır. Bunlar arasında kantitatif olarak öne çıkanlar: lenfosit sayısında, gecikmiş aşırı duyarlılıkta, mitojen yanıtlarında, immünoglobulin (Ig) sentezinde, monosit oksidatif yanıtlarında, sitokin yanıtlarında azalma ve monosit baskılayıcı aktivitede artıştır. Kalitatif değişikliklerle ilgili olarak kemotaksis, fagositoz ve bakterisidal aktivitedeki eksiklikler sorumlu tutulmaktadır [137]

Uzun süreli ve yoğun kemoterapi, enfeksiyon riskinde artışla sonuçlanmaktadır. Enfeksiyonlar akut lösemili çocuklarda tedavi ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir [138].

Lösemi ile enfeksiyon etkeni arasındaki ilişki araştırıldığında EBV kanserle ilişkisi kesinleşmiş tek virüstür. Son çalışmalar intragenik EBV delesyonları ile EBV ile ilişkili neoplastik proliferasyonlar arasındaki patojenik bir bağlantıyı vurgulamaktadır [139] Human T-cell leukemia virus-I (HTLV-I) bazı KLL ile ilişkili bulunmuştur ancak bu hastalarda lösemnin bulaşıcılığı gösterilememiştir. Lehtinen ve ark.'ları Finlandiya'da 403 lösemili çocuğun annelerinin hamileliklerinde toplanmış serumlarında yaptıkları incelemede EBV, human herpes virus 6 (HHV6) veya CMV enfeksiyonlarının çocuklardaki lösemiyle olan ilişkisini araştırmışlardır [140]. Hamileliğin 12-14. haftalarında EBV IgM pozitif olan annelerin çocuklarında lösemi sıklığında artış göstermişlerdir. Aynı şekilde Chlamydia, Helicobacter pylori, Mycoplasma pneumoniae ile hamilelikte oluşan bakteriyel enfeksiyonlar ve bu annelerden doğan çocukların ileride lösemi olması ile ilişkisini araştırmışlar ve M. Pneumonia enfeksiyonları arasında bir ilişki göstermişlerdir [141],[142]. Enfeksiyonlar sonucunda olasılıkla bu çocuklardaki immün sistemde varolan bir bozukluk sonucunda tetikleyici mekanizma gerçekleşmekte ve lösemi ortaya çıkmaktadır [79]

Kemoterapi tedavisinde öncelikli olarak sitotoksik ilaçlar T hücre aktivasyonunu engelleyerek hücre aracılı bağışıklığı azaltır ve CMV enfeksiyonu gelişimine neden olur [143]

Kemoterapi, çoğunlukla indüksiyon ve konsolidasyon aşamalarında immünosupresyona neden olur. Kemoterapötikler, B hücrelerinin kantitatif kaybına neden olur ve özellikle spesifik hafıza B hücreleri grubunda spesifik antikorların azalmasına yol açar [144]

Sadece hücre sayıları ve immünoglobulin seviyeleri değerlendirilirse, fonksiyonel bozukluklar gözden kaçabilir. Bu nedenle humoral fonksiyonların gösterilmesi amacıyla aşı yanıtlarının ve lenfosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir[145]. Bizim çalışmamız da, hücresel ve humoral immüniteyi bir bütün olarak değerlendirerek akut lösemili çocuklarda tanı anı ve kemoterapi sonrasındaki immün sistemin seyri hakkında detaylı bir değerlendirmeyi içermektedir.

DS'unda B lenfosit, T lenfosit ve fagositik hücre sistemlerinde fonksiyonel kusurlar, buna bağlı immün yetmezlik ve enfeksiyonlara yatkınlık gösterilmiştir [146]. Bu nedenle, bakteriyel sepsisten daha yüksek ölüm riskine sahiptirler [147]. ALL gelişmiş DS'lu hastalarda tedaviyle ilişkili mortalitenin ve nüks oranının daha yüksek olması B lenfosit disfonksiyonuna ve gelişen hipogamaglobulinemiye bağlı olduğu ve mortalitenin yaklaşık yarısının idame tedavisi sırasında olduğu ve bunun belirli bir kemoterapi rejimiyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir [147][148]

Öte yandan kanser hastalarında cilt ve mukozal bütünlüğün bozulması, immünsüpresiflere bağlı radyoterapi lenfopeni ve granülositopeni gelişmesi ve ayrıca yine tedaviye yanıt olarak antiinflamatuvar yanıtların değişimi immün sistem bozukluklarına neden olur [4]

Çalışmalarda, akut lösemi tanılı hastalarda sitopeni, lenfosit disfonksiyon ve/veya eksik aşı yanıtı gibi immün disfonksiyonun kemoterapinin tamamlanmasından birkaç ay sonra düzelmeye başlamakla birlikte, tamamen iyileşmesinin 6-12 ay kadar sürdüğü gösterilmiştir [3][149],[150] [145]. Bununla birlikte hastanın yaşına, löseminin tipine ve kemoterapi ajanlarına ve yoğunluğuna bağlı olarak değişiklik gösterir[4]. Kemoterapi

tamamlandıktan sonra B ve CD8+ T hücreleri 3. ayda normale dönerken, CD4+ T hücrelerinin 6-12 ay sürer [151,152]

Wiegering ve ark, ALL tedavisinden 5 yıl sonra bile B lenfosit fonksiyon bozukluğunun halen varolduğunu ve immün sistemdeki yeniden yapılanmanın devam etmekte olduğunu göstermişlerdir [152]

Mackall ve ark, kemoterapi sonrası nötrofil, monosit ve trombosit sayılarının tedavi öncesi değerlerinin %50'sinden daha fazla bir düzeye ulaştığını ancak lenfosit sayılarında daha yavaş bir düzelme olduğunu ve lenfopeninin kemoterapinin tamamlanmasından aylar sonrasında bile devam ettiğini göstermişlerdir[120]. Bizim çalışmamızda da kemoterapi sonrası nötrofil sayısının değerlerinde %44,1'lik ve hemoglobin değerinde %62,5'lik artış görülmüş olup literatürle uyumludur. Alanko ve ark yaptığı çalışmada lökosit sayıları, lenfosit alt grupları ve serum immünglobulin düzeyleri kemoterapi bitiminden sonraki ilk bir yıl içinde düşük saptamıştır [106]. Ibanez ve ark.larının tanı anında normal düzeyde olan IgG, IgA ve IgM değerlerine sahip ALL tanılı 50 hastada yaptıkları bir çalışmada tedavi sonrasında hastalarda bir veya daha fazla immünoglobulin değerlerinde düşüklük saptamıştır, düşüklüğün IgM ve IgG düzeylerinde sırasıyla %65 ve %53 oranlarıyla daha belirgin olduğu ve IgM düşüklüğünün nüks ve ölüm riskindeki artışla %75 oranında ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bu hastalarda IgA düzeyinin en az etkilenen immünoglobulin olduğunu, azalmanın özellikle yüksek riskli hastalarda olduğu gösterilmiştir [108]. Bizim çalışmamızda da tanı anında normal düzeyde olan immünglobulin değerlerine sahip olan hastalarda tedavi sonrası en belirgin düşüklüğün %47,6 oranıyla IgM'de olduğu ve IgG'de %31'lik bir düşüklük görülmüştür. En az düşüklüğünde IgA'da %30,3'lük oranla görülmüş olup, literatürle uyumludur.

Akut lösemiler ve solid tümörler karşılaştırıldığında akut lösemilerde daha düşük spesifik immünoglobulin titreleri gösterilmiştir [153]. Yüksek risk grubundaki hastalarda antikor yanıtının düşük ve orta risk grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir [154]

Çocukluk çağı lösemi tedavisinin olası bir geç yan etkisi olarak genel popülasyon ve kardeşleriyle karşılaştırıldığında birkaç yıl boyunca

enfeksiyon riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir [155]. 2017'de İtalya'yı etkileyen kızamık salgınının çalışmalarında vurgulayan Filia ve arkadaşları kemoterapi sonrası hastaların aşı ile önlenabilir hastalıklara karşı korunmasının özellikle hastaların okula ve toplum içine döndüklerinde önemli olduğunu belirtmişlerdir[156]

Ek ve ark. yaptığı çalışmada kemoterapi bitiminden sonraki ilk 6 ayda hastalarda immün yetmezlik olduğu gösterilmiştir [149].

Garonzi ve ark., kemoterapinin hümorale bağışıklığın üzerindeki etkisini analiz ettikleri çalışmada aşılama veya bazı durumlarda doğal enfeksiyon yoluyla elde edilen koruyucu antikor titresinin azalma eğiliminde olduğunu göstermiştir [157].

Cesaro ve ark ise aşı ile önlenabilir hastalıklar için koruyucu antikor düzeylerinin kaybolmasının aşı tipine göre değiştiğini göstermiştir[158]. Bununla birlikte Garonzi ve ark. ile Faye ve ark. yaptığı çalışmada koruyucu antikor kaybının inaktive veya rekombinant aşılarda herhangi bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Bu iki çalışmada hastalarda sırasıyla %83 ve %90 oranında aşı ile önlenabilir en az bir hastalık için koruyucu düzeyin altında antikor düzeyi olduğu gösterilmiştir. İmmünsüpresyon durumu değişse bile, kemoterapi sonrası koruyucu antikor titrelerinin kaybını kızamık virüsü için %26, kızamıkçık virüsü için %21, kabakulak virüsü için %18, tetanoz için %13, poliovirüs için %9 ve HBV için %52 şeklinde bulmuştur [157] [159]. Bizim çalışmamızda ise antikor titrelerinin kaybı kızamık virüsü için %34,3, kızamıkçık virüsü için %35,5; kabakulak virüsü için %4,7; suçiçeği için %14,4; Hepatit B için %32,9 ve Hepatit A için %35 idi. Başka bir çalışma koruyucu antikor titrelerinin kaybının daha küçük yaşta hastalarda kızamık, kabakulak ve kızamıkçığa karşı antikor kaybını önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir [3],[159]. Bizim çalışmamızda da kemoterapi sonrası antikor kaybı için kızamıkçık aşı yanıtı değerlendirmesinde 2 yaş altı ve üstü olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$); bunun nedeni tanı yaşı 2 yaş altındaki hasta sayımızın az olmasından dolayı olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan bir çalışmada, akut lösemili çocuk ve ergen 97 hastanın 60 (%61.9)'unda Anti-HAV sonuçları pozitif ve HAV seroprevalansları

kemoterapi ve HCT uygulanan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.628$). Karşılaştırılan demografik, klinik ve laboratuvar faktörleri, HAV için seropozitif ve seronegatif gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır[160]. Bizim çalışmamızda da ilk tanıda Anti-HAV pozitif olan 62 hastanın tedavi sonrası antikor kaybı olan grubun olmayan gruba göre yaş için karşılaştırılmasında 2 yaş üstü 25 (%86,2) hastanın antikor kaybının 2 yaş altı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$). Başka çalışmalarda da kemoterapi sonrası antikor kayıplarının küçük yaştaki hastalarda anlamlı olduğunu göstermektedir[159] Bu farklılıkların çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Kemoterapi ve sitotoksik ilaçların antikor üreten lenfositler için toksik olduğunu belirtmişlerdir. Çok merkezli yapılan bir çalışmada, çocuklarda ALL için sitostatik tedavinin, spesifik antikor seviyelerinde geçici bir azalmanın olduğunu, hafıza hücreleri sayesinde ise yeniden aşılamaya yanıt vererek yeterli antikor seviyesine ulaşılabilirdiğini göstermiştir. Kemoterapi sonrası kızamık virüsü için koruyucu antikor yüzdesi %29-60, kızamıkçık için %72-92, kabakulak için %29-92, difteri için %17-98, bortenalla pertussis için %27-82, poliovirüs için %71-100, tetanoz için %20-98, H1B için %35-100 oranında saptanmıştır. Bu sonuçların büyük ölçüde farklılık göstermesi hemen hemen her çalışmada koruyucu antikor düzeylerinin farklı tanımlanmasıyla ve grup başına düşük hasta sayılarıyla açıklanabilmektedir [161]. Bizim çalışmamızda da kemoterapi sonrası koruyucu antikor yüzdeleri kızamık için %37,1, kızamıkçık için %55,4, kabakulak için %52,4, su çiçeği için %47,1, hepatit B için %56,1, hepatit A için %40, tetanoz için %26,2 ile literatürdeki oranların benzer olduğu görülmüştür.

Nilsson ve ark. çalışmasında lösemi tanısı almadan önce kızamık ve kızamıkçık aşılı tam olarak yapılmış olan 43 hastanın kemoterapi sonrası sırayla 26 (%60)'sının kızamığa, 31 (%72)'nin kızamıkçığa karşı koruyuculuk antikorları bulmuştur [144]. Bizim çalışmamızda da tanıdan önce kızamık ve kızamıkçık aşılı tam olan hastaların tedavi bitiminde koruyuculuk oranları sırayla %50 ve %63,2 oranıyla devam ettiği görülmüş olup literatürle uyumludur. Ek ve arkadaşlarının çalışmasında [153], 31

ALL'li hastanın kemoterapi öncesi ve sonrası tetanoz ve H.influeza tip b antikorlar düzeyleri karşılaştırılmış ve tedavi sonrası özellikle yüksek risk grubundaki 9 hastanın 7'sinde antikor seviyelerinin koruyucu düzeyin çok altında olduğu tespit edilmiştir.

Toret ve ark.ları, çalışmalarında aşı ile önlenabilir hastalıklara karşı antikor düzeylerinin kemoterapi sonrası azaldığını gösterdikleri çalışmada, tanı anında koruyucu antikor titresine sahip 46 ALL'li çocuk hastada kemoterapi sonrası kızamık antikorları için %59, kızamıkçık için %24, kabakulak için %46, suçiçeği için %52, hepatit A için %83 ve hepatit B için %56 oranlarında seronegatiflik geliştiğini saptamışlardır [5]. Bizim çalışmamızda da kızamık antikorları için %33,3, kızamıkçık için %26,5, suçiçeği için %37,5, Hepatit A için %46,8 ve Hepatit B için %45,8 oranında seronegatiflik geliştiği görülmüştür. Kabakulak antikorları için seronegatiflik saptanmadı; az sayıda hastada kontrol bakıldığı için olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı çalışmada ilk tanıda sadece 1 (%2) hastada kızamıkçık için koruyucu olmayan antikor düzeyi mevcutken, kemoterapi sonrasında %24 hastada seronegatiflik geliştiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ilk tanıda kızamıkçık için 5 (%3,8) hasta seronegatifken; tedavi sonrası %29,3 hastada saptanmıştır.

Koruyucu antikor düzeyi ≥ 10 mIU/ml olarak kabul edilen başka bir çalışmada, 68 ALL tanılı çocuk hastanın yaklaşık %29'unda kemoterapi sonrası Hepatit B enfeksiyonuna karşı serumlarında koruyucu antikor düzeyi olmadığı saptanmıştır [162]. Bizim çalışmamızda da koruyucu antikor düzeyini aynı kabul edilmiş olup 67 ALL tanılı hastamızın yaklaşık %47'sinde kemoterapi sonrası Hepatit B enfeksiyonuna karşı serumlarında koruyucu antikor düzeyi olmadığı görülmüştür.

Literatürde HbsAg ve Anti-HBs pozitifliğinin eş zamanlı olması serkonversiyonda kısa bir dönemi, kronik HBV enfeksiyonlu kişilerde düşük oranda da olsa görülebildiği, HbsAg pozitifliği bilinmeden aşı yapılanlarda olabileceği, immün yetmezliği bulunan hastalarda karşılaşılabildiği veya laboratuvar hatası olarak bilinen durum olduğu gösterilmiştir [163]Bizim çalışmamızda da incelenen 155 hastanın 2 (%1,30)'sinde HbsAg ve Anti-HBs pozitif olarak saptanmıştır. HbsAg kontrol sonucunda negatiflik tespit

edilerek kronik HBV enfeksiyonu olmadığı, bu durumun laboratuvar hatası olduğu görülmüştür.

Canlı aşılar, olası yetersiz bağışıklık yanıtlarına ek olarak kemoterapiden sonra daha uzun süre aşı kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilir [164]. The Royal College of Pediatrics and Child Health'a göre kızamık-kabakulak-kızamıkçık (MMR) aşılarının kemoterapinin tamamlanmasından 6 ay sonra ve suçiçeği aşılarının kemoterapiden 1 yıl sonra önermektedir ([165], [166]). Oral çocuk felci, canlı zayıflatılmış grip, oral tifo, sarı humma ve BCG aşıları, tedaviden sonra kanser hastaları için kontrendikedir [164].

Kılavuzlardaki öneriler sıklıkla sağlıklı çocuklardan ve merkezlerin kendi deneyimlerinden elde edilen verilere dayanmaktadır [167]

Uluslararası kılavuzlar yeniden aşılamayı kemoterapi bitiminden en az 3-6 ay sonra önermektedir [150] Erken yeniden aşılama hastanın korunmasız süresini kısaltsa da tedaviden sonraki ilk 6 ayda aşılarla karşı konakçı yeterli cevabı oluşturamayabilir [3],[168].

Kemoterapi öncesi aşı programına göre tamamlanmış olan hastalarda kemoterapi sonrası yeniden aşılama önerileri ya her antijen için bir rapel doz verilmesi ya da serolojinin kontrol edilip hasta için aşı planının yapılması şeklinde şeklindedir ([169] [170] [171]. Kanser tipine özgü yanıt oranları oldukça değişken olsa da hastaların çoğunda yeniden aşılama ile koruyucu bağışıklık gelişebilmektedir [153,161]. Bizim kliniğimizde rutin olarak uyguladığımız da seroloji kontrolü akabinde aşı planlaması şeklindedir.

Yılmazbaş ve ark. çalışmasında kemoterapi sonrasında daha önce aşılanmış olan hastaların çoğunda kemoterapi sonrası seronegatiflik saptanmış; bu nedenle kemoterapi sonrası serolojinin kontrol edilmesi gerekliliği vurgulanmıştır [172]. Bu hastalar için standartlaştırılmış, uygulanabilir ve basit yeniden aşılama programları oluşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmışlardır. Esposito ve ark. yeniden bağışıklama için seroloji kontrolünün yapılması ve sonucuna göre aşı programının belirlenmesini önermişlerdir [168]. Bir başka çalışmada ise kemoterapiden 6 ay sonra rutin aşılama programına kaldığı yerden devam edilmesi ve ayrıca seronegatiflik saptanması halinde aşılama önerilmiştir [173]. Lillian

Sung ve ark. ise aşı takvimi tamamlanmamış hastalarda kemoterapi sonrasında seroloji kontrolü yapmaksızın aşı takvimine devam edilmesini önermişlerdir [169]. Başka bir çalışmada da benzer şekilde yeniden aşılama karşı hafıza hücrelerinin yanıtları göz önüne alındığında, hastada sekonder immün yetmezlikten şüphelenilmedikçe veya hala düşük CD4 T yardımcı hücre sayılarına sahip olmadıkça aşı yanıtını değerlendirmenin gerekli olmadığı önerisindedir [161]

5.2 SONUÇ

- Hastalarda kemoterapi sonrası yaşa göre immunglobulin düşüklüğü %47,6 oranıyla en çok IgM’de saptanmıştır.
- Tanı esnasında 6 hastanın CMV, 4 hastanın EBV, 1 hastanın parvovirüs ve 1 hastanın herpes simplex tip 2 akut enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır.
- Başlangıçta seronegatif olan hastaların tedavi bitiminde 2’si EBV, 3’ü CMV enfeksiyonu geçirmiştir.
- Tanı sırasında bir hastanın kızamık enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır.
- Tanı öncesinde aşıları tamamlanmış olan bir hastada kemoterapi sonrası kabakulak enfeksiyonu, bir hastada da kızamık enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır
- Anti-HbS pozitif olan 72 hastadan tedavi bitiminde 33 (%45,8)’ünün antikorunun negatifleştiği görülmüştür
- Tedavi öncesinde ve bitiminde HIV pozitif hasta saptanmamıştır.
- Tanı sırasında Anti-HAV pozitif olan 62 hastanın tedavi antikor kaybı 29 (%46,8) hastada görülmüştür. 2 yaş üstü ve 2 yaş altı hastalar iki grup olarak değerlendirildiğinde 2 yaş üstü hastalarda istatistiksel olarak antikor kaybının yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$).
- Kemoterapi sonrası aşıyla önlenabilen hastalıklarda, %35,5 ile en yüksek oranda kızamıkçık virüsünde ve en düşük oranda ise %4,7 ile kabakulak virüsünde antikor titrasyon kaybı tespit edildi.

- Çocukluk çağı lösemilerinde hastalığın kendisi ve uygulanan kemoterapi immunsupresyona neden olmaktadır. Sadece hücre sayıları ve immünoglobulin seviyeleri değerlendirilirse fonksiyonel bozukluklar gözden kaçabileceği için, hümoral fonksiyonların gösterilmesi amacıyla aşı yanıtları ve lenfosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir. Bu amaçla, kemoterapi sonrası standartlaştırılmış ve rutin pratikte uygulanabilir yeni aşılama programları oluşturmak gereklidir.



Kaynaklar

- (1) Carroll WL, Bhatla T. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Sixth Edition, San Diego: Elsevier; 2016:367–89.
- (2) Almand B, Clark JI, Nikitina E, van Beynen J, English NR, Knight SC, et al. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. J Immunol 2001;166:678–89.
- (3) Zignol M, Peracchi M, Tridello G, Pillon M, Fregonese F, D'Elia R, et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. Cancer 2004;101:635–41.
- (4) T Lehrnbecher, C Foster, N Vázquez, C L Mackall, S J Chanock. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. J Pediatr Hematol Oncol 1997;19:399–417.
- (5) Toret E, Yel SE, Suman M, Duzenli Kar Y, Ozdemir ZC, Dinleyici M, et al. Immunization status and re-immunization of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. Hum Vaccin Immunother 2021;17:1132–5.
- (6) Celkan T. Akut Lenfoblastik Lösemi. Pediatrik Onkoloji Nobel Tıp Kitapevleri 2009;30:451–62.
- (7) David G. The leukemias. In: Kliegman RM, Behrman RE, Hal B, editor. Nelson Text Book Of Pediatrics. 18th edition., Philadelphia: 2007: 2116–22.
- (8) Kaya Z. Lösemi Epidemiyolojisi. Hematolog 2016;6:331–5.

- (9) Kean LS, Arceci RJ, Woods WG. Acute Myeloid Leukemia. Pediatric Hematology: Third Edition. John Wiley & Sons, Ltd; 2007:360–383
- (10) Ağaoğlu L. Lösemiler. In: Neyzi O. ET, editor. Pediyatri, 4.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010;2:1359–71.
- (11) Redner A. Leukemias. In: Lanzkowsky P, editor. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4th edition, Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2005: 415–52.
- (12) Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. Nat Rev Cancer 2006;6:193–203.
- (13) Pui CH. Childhood leukemias, third edition. Childhood Leukemias, Third Edition 2010:1–880.
- (14) Xavier AC, Ge Y, Taub JW. Down syndrome and malignancies: a unique clinical relationship: a paper from the 2008 william beaumont hospital symposium on molecular pathology. J Mol Diagn 2009;11:371–80.
- (15) Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. Blood 2003;102:2321–33.
- (16) Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M, Hjalgrim H, et al. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. Am J Epidemiol 2003;158:724–35.
- (17) Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. Cancer Invest 2005;23:60–75.
- (18) Berman JN, Look AT. Pediatric Myeloid Leukemia, Myelodysplasia, and Myeloproliferative Disease. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 2015:1555–613.
- (19) Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute myeloid leukemia. Pediatric Clinic North Am 2008;55:21–51.
- (20) Imbach Paul, Kühne T (Thomas R), Arceci Robert. A comprehensive guide. Pediatric oncology , Springer; 2006:251.

- (21) Ritter J, Schrappe M. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukomia. In: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, editors. Pediatric Hematology. 2nd ed., London: Churchill Livingstone; 1999:537–63.
- (22) Celkan T. Akut Lenfoblastik Lösemi. In: Özkan A, editor. Pediatrik onkoloji, Nobel Tıp Kitapevleri; 2009;30: 451–62.
- (23) Clarke RT, van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child 2016;101:894–901.
- (24) Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Aplenc R, Woods WG, Meshinchi S, et al. Central nervous system disease in pediatric acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2017;64.
- (25) Ören H. Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut Myeloid Lösemi. In: Yurdakök M, ed, Yurdakök pediatri, Güneş Tıp Kitapevleri; 2016:3364–76.
- (26) Rabin K, Gramatges M, Margolin J. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo P, Poplack D, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed., Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2016:463–97.
- (27) Bisschop MM, Révész T, Bierings M, van Weerden JF, van Wering ER, Hählen K, et al. Extramedullary infiltrates at diagnosis have no prognostic significance in children with acute myeloid leukaemia. Leukemia 2001;15:46–9.
- (28) Sirvent N, Suciú S, Bertrand Y, Uyttebroeck A, Lescoeur B, Otten J. Overt testicular disease (OTD) at diagnosis is not associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the EORTC CLG Study 58881. Pediatr Blood Cancer 2007;49:344–8.
- (29) Hijiya N, Liu W, Sandlund IT, Jeha S, Razzouk BI, Ribeiro RC, et al. Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of therapeutic role of local irradiation. Leukemia 2005;19:1399–403.

- (30) Howard SC, Kaplan SD, Razzouk BI, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, et al. Urolithiasis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2003;17:541–6.
- (31) Ünüvar A. Akut Myeloblastik Lösemi. *Klinik Gelişim* 2007; 20:26–32.
- (32) Eguiguren JM, Pui CH. Bone marrow necrosis and thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:58–60.
- (33) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391–405.
- (34) Foucar K, Leith C. Acute Leukemias. In: Collins R, Swerdlow S, editors. *Pediatric Hematopathology*, Philadelphia: Churchill Livingstone 2001:61–93.
- (35) Ronald Hoffman M. Hematology. In: Basic Principles and Practice. In: Ronald Hoffman M, editor, Newyork: Churchill Livingstone Inc; 2000:1070–97.
- (36) Arceci R, Meshinchi S. Acute myeloid leukemia, myeloproliferative and myelodysplastic disorders. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015: 498–544.
- (37) Lilleyman JS, Britton JA, Anderson LM, Richards SM, Bailey CC, Chessells JM, et al. Periodic acid Schiff reaction in childhood lymphoblastic leukaemia. The Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *J Clin Pathol* 1994;47:689–92.
- (38) Hoelzer D, Gökbuget N, Ottmann O, Pui CH, Relling M v., Appelbaum FR, et al. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002:162–92.
- (39) Poplack DG, Morgolin JF. Management of common cancers of childhood. *Principles and Practice of Pediatric Oncology I Philadelphia* 1997:409–504.

- (40) Weinstein HJ, Tarbell NJ. Leukemias and lymphomas of childhood. Cancer: Principles and Practice of Oncology Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001:2235–56.
- (41) Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006:133–41.
- (42) Berger R, Bernheim A. Cytogenetic studies on Burkitt's lymphoma-leukemia. Cancer Genet Cytogenet 1982;7:231–44.
- (43) Hann IM, Richards SM, Eden OB, Hill FGH. Analysis of the immunophenotype of children treated on the Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia Trial XI (MRC UKALLXI). Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party. Leukemia 1998;12:1249–55.
- (44) Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia 1995;9:1783–6.
- (45) van Lochem EG, van der Velden VHJ, Wind HK, te Marvelde JG, Westerdaal NAC, van Dongen JJM. Immunophenotypic differentiation patterns of normal hematopoiesis in human bone marrow: reference patterns for age-related changes and disease-induced shifts. Cytometry B Clin Cytom 2004;60:1–13.
- (46) Uckun FM, Sather HN, Gaynon PS, Arthur DC, Trigg ME, Tubergen DG, et al. Clinical features and treatment outcome of children with myeloid antigen positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. Blood 1997;90:28–35.
- (47) Kebriaei P, Anastasi J, Larson RA. Acute lymphoblastic leukaemia: diagnosis and classification. Best Pract Res Clin Haematol 2002;15:597–621.
- (48) Redner A, Kessel R. Chapter 19 - Acute Myeloid Leukemia. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Sixth Edition, San Diego: Academic Press 2016:390–406.

- (49) Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29:551–65.
- (50) Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2013;50:185–96.
- (51) Margolin JF SCPDG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA PD, editor. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed., Philadelphia: Lippincott- Williams-Wilkins 2010:518–65.
- (52) Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2013;50:185–96.
- (53) Çetingül N. Akut Myeloid Lösemi. In: Özkan A, editor. *Pediyatrik Onkoloji*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2009:463–84.
- (54) Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Gamis AS. Predictors and short-term outcomes of hyperleukocytosis in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica* 2012;97:1770–3.
- (55) Harrison CJ, Hills RK, Moorman A v., Grimwade DJ, Hann I, Webb DKH, et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 2010;28:2674–81.
- (56) Port M, Böttcher M, Thol F, Ganser A, Schlenk R, Wasem J, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2014;93:1279–86.
- (57) Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. The presence of central nervous system disease at diagnosis in pediatric acute myeloid leukemia does not affect survival: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:414–20.

- (58) Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. Superior outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients with orbital and CNS myeloid sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:519–24.
- (59) Yöntem A, Bayram İ. Çocukluk Çağında Akut Lenfoblastik Lösemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2018;27:483–99.
- (60) Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, Trigg ME, Cherlow JM, Lukens JN, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 1998;338:1663–71.
- (61) Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013;381:1943–55.
- (62) Ruccione K. Acute leukemia in children: Current perspectives. *Issues Compr Pediatr Nurs* 1983;6:329–56.
- (63) Crawford NW, Heath JA, Ashley D, Downie P, Buttery JP. Survivors of childhood cancer: An Australian audit of vaccination status after treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:128–33.
- (64) Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:61–73.
- (65) Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2013;50:185–96.
- (66) Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013;381:1943–55.
- (67) Radu LE, Colita A, Pasca S, Tomuleasa C, Popa C, Serban C, et al. Day 15 and Day 33 Minimal Residual Disease Assessment for Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated According to the BFM ALL IC 2009 Protocol: Single-Center Experience of 133 Cases. *Front Oncol* 2020;10.

- (68) Zawitkowska J, Drabko K, Szmydki-Baran A, Zaucha-Prażmo A, Lejman M, Czyżewski K, et al. Infectious profile in children with ALL during chemotherapy: A report of study group for infections. *J Infect Chemother* 2019;25:774–9.
- (69) Gutierrez A, Silverman LB. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Orkin S, Nathan D, Ginsburg D, Look AT, Fisher D, Lux S, editors. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8th ed., Philadelphia: Elsevier Saunders 2015:1527–54.
- (70) Anak S, Uysalol E. Acute Myelogenous Leukemia (AML). *Tuberculin Skin Test in Children* 2013;12:153–8.
- (71) Kaspers GJL, Zwaan CN. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. *Haematologica* 2007;92:1519–32.
- (72) Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, Graf N, Hermann J, Niemeyer CM, et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006;24:4499–506.
- (73) Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994;331:896–903.
- (74) Adès L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapan S, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood* 2010;115:1690–6.
- (75) Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, Ritter J, Schellong G, Reinhardt D. Development of a curative treatment within the AML-BFM studies. *Klin Padiatr* 2013:225.
- (76) Bochennek K, Hassler A, Perner C, Gilfert J, Schöning S, Klingebiel T, et al. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: decreased mortality in multicenter trial AML-BFM 2004. *Blood Cancer J* 2016:6.

- (77) Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120:3167–205.
- (78) Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr* 2015;82:817–24.
- (79) Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997;349:344–9.
- (80) Weinstein HJ, Tarbell NJ. Leukemias and lymphomas of childhood. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001:2235–56.
- (81) Gülsan Yavuz. Epstein-Barr virus Infections in the Immunosuppressed Patients. *Journal of Pediatric Infection* 2009;1:17–21.
- (82) Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science*. 1993;262:114-7.
- (83) Hanada T, Koike K, Takeya T, Nagasawa T, Matsunaga Y, Takita H. Human parvovirus B19-induced transient pancytopenia in a child with hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 1988;70:113–5.
- (84) David W. Kimberlin M. Sitomegalovirüs Enfeksiyonları. In: Hasan T, çeviri editörü. *Red Book*, 31. Baskı 2019;3:310–7.
- (85) Kleigman SS. Toksoplazmozis. In: Teoman A, çeviri editörü. *Nelson Pediatri*, 20. Baskı, 2015:1208–16.
- (86) David W. Kimberlin M. Hepatit C. In: Hasan T, çeviri editörü. *Red Book*, 31. Baskı, 2019:428–34.
- (87) Lanzkowsky P, Hematologic Manifestations of Systemic Illness. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, Fifth edition, London, Elsevier, 2011: 87-122.
- (88) David W. Kimberlin. Herpes Simplex Virüsü. In: Hasan T, çeviri editörü. *Red Book*, 31. Baskı, 2019;5:437–49.
- (89) Kleigman SS. Herpes Simplex Virüsü. In: Teoman A, çeviri editörü. *Nelson Pediatri*, 30. Baskı, 2015;244:1097–104.

- (90) Maciosek M v., LaFrance AB, Dehmer SP, McGree DA, Flottemesch TJ, Xu Z, et al. Updated priorities among effective clinical preventive services. *Ann Fam Med* 2017;15:14–22.
- (91) Rashid H, Khandaker G, Booy R. Vaccination and herd immunity: What more do we know? *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:243–9.
- (92) Gökçay G. Aşı Uygulamaları. In: Neyzi O ET eds., editor. *Pediyatri*, 4.baskı. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010;1: 65–77.
- (93) Yurdakök M. Aşılamanın Tarihi. *Katki Pediyatri Dergisi* 2006;28:530–53.
- (94) Ambrosino DM, Molrine DC. Critical Appraisal of Immunization Strategies for Prevention of Infection in the Compromised Host. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:1027–50.
- (95) Walter Orenstein PA, Barbara Holloway E, Andrew Dean MG, et al. Measles, Mumps, and Rubella -Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 1998;47.
- (96) Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Genişletilmiş Bağışıklama Programı. *Klinik Gelişim* 2005;18:12–9.
- (97) Kebudi R, Ayan I, Md G, Akid F, Görgün Ö, Badur S. Seroprevalence of Hepatitis B, Hepatitis C, and Human Immunodeficiency Virus Infections in Children With Cancer at Diagnosis and Following Therapy in Turkey, *Medical and Pediatric Oncology*, 2000;34:102-105.
- (98) Akkaya N, Camcıoğlu Y, Gür E, Öztürk R, Çocuk ve Erişkinlerde Aşılama. *İÜCerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu* 2010;1–190.
- (99) Berberoğlu S, Büyükpamukcu M, Sarialioğlu F, Akyüz C, İlhan I. Hepatitis b vaccination in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 1995;12:171–8.
- (100) Dr. Betül Ulukol, Pnömonokok Aşıları. *Klinik Gelişim* 2005;18:44–50.

- (101) Bebekler ve çocuklar arasında pnömokok hastalığının önlenmesi - 13 valanslı pnömokok konjuge aşısı ve 23 valanslı pnömokok polisakarit aşısı kullanımı - Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesinin (ACIP) tavsiyeleri 2010;59:1-18.
- (102) Wuorimaa T, È Yhty HK, Eskola J, Bloigu A, Leroy O, Surcel HM, et al. Activation of Cell-Mediated Immunity Following Immunization with Pneumococcal Conjugate or Polysaccharide Vaccine ,Scand.J.Immunol.,2001;53:422-8
- (103) American Academy of Pediatrics. Immunization in Special Clinical Circumstances.Immunocompromised Children. In: Pickering LK BCLSMJ eds., editor. Red Book 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. , Elk Grove Village,; 2006: 71–85.
- (104) Arısoy ES, Çiftçi E, Hacımustafaoğlu M, Kara A, Kuyucu N, Somer A, et al. Clinical practical recommendations for Turkish national vaccination schedule for previously healthy children (National vaccination schedule) and vaccines not included in the schedule - 2015. Çocuk Enfeksiyon Dergisi 2015;9:1–11.
- (105) Alanko S, Pelhiemi T-T, Salmi TT. Recovery of Blood 6-Lymphocytes and Serum Immunoglobulins After Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer 1992;69:1481–6.
- (106) Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, McCracken GH, Tkaczewski I et al, Immune Recovery in Children With Malignancy After Cessation of Chemotherapy. Journal of Pediatric Hematology/ Oncology 1998;20:451–7.
- (107) Crawford NW, Heath JA, Ashley D, Downie P, Buttery JP. Survivors of childhood cancer: An Australian audit of vaccination status after treatment. Pediatr Blood Cancer 2010;54:128–33.
- (108) Martín Ibáñez I, Arce Casas A, Cruz Martínez O, Estella Aguado J, Martín Mateos MA. Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. Allergol Immunopathol (Madr) 2003;31:303–10.

- (109) Pickering LK, Anderson DC, Choi S, Feigin RD. Leukocyte function in children with malignancies. *Cancer* 1975;35:1365–71.
- (110) McCormack RT, Nelson RD, Bloomfield CD, Quie PG, Brunning RD. Neutrophil function in lymphoreticular malignancy. *Cancer* 1979;44:920–6.
- (111) Mandell LA. Effects of antimicrobial and antineoplastic drugs on the phagocytic and microbicidal function of the polymorphonuclear leukocyte. *Rev Infect Dis* 1982;4:683–97.
- (112) Baehner RL, Neiburger RG, Johnson DE, Murrmann SM. Transient bactericidal defect of peripheral blood phagocytes from children with acute lymphoblastic leukemia receiving craniospinal irradiation. *N Engl J Med* 1973;289:1209–13.
- (113) Alanko S, Salmi TT, and Pelliniemi TT, “Recovery of Blood T-cell subsets after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia.” *Pediatr Hematol Oncol*, 1994;11:281-92
- (114) Koh AY. Infectious complications in the pediatric cancer patient. In: Pizzo PA PD eds., editor. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6.th ed, Philadelphia: Lippincott-Williams-Wilkins 2010:1190-1242.
- (115) Albano EA, Pizzo PA. Infectious Complications in Childhood Acute Leukemias. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:873–901.
- (116) Patel SR, Chisholm JC, Heath PT. Vaccinations in Children Treated with Standard-Dose Cancer Therapy or Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Pediatr Clin North Am* 2008;55:169–86.
- (117) Cheson BD. Infectious and Immunosuppressive Complications of Purine Analog Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 1995;13:2431–48.
- (118) Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid Therapy: Mechanisms of Action and Clinical Considerations. *Annals of Internal Medicine* 1976;84:304–15.

- (119) Thomas J. Walsh JHPAP. Editorial Response: Evolving Risk Factors for Invasive Fungal Infections—All Neutropenic Patients Are Not the Same. *Clinical Infectious Diseases* 1994;18:793–8.
- (120) Rystal C, Ackall LM, Leisher HAF, Rown ARB, Ary M, Ndrich PA, et al. Age, thymopoiesis, and CD4 T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy, National Cancer Institute; the Departments of Nuclear Medicine 1995;332:143–9.
- (121) Layward L, Levinsky RJ, Butler M. Long-term Abnormalities in T and B Lymphocyte Function in Children following Treatment for Acute Lymphoblastic Leukaemia. *British Journal of Haematology* 1981;49:251–8.
- (122) Ek T, Mellander L, Hahn-Zoric M, Abrahamsson J. Intensive Treatment for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Reduces Immune Responses to Diphtheria, Tetanus, and Haemophilus influenzae Type b. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:727–34.
- (123) Kristinsson VH, Kristinsson JR, Jonmundsson GK, Jonsson OG, Thorsson A v, Haraldsson A Immunoglobulin class and subclass concentrations after treatment of childhood leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18:167–72.
- (124) Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:635–42.
- (125) Smith S, Schiffman G, Karayalcin G, Bonagura V. Immunodeficiency in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Monster therapy. *J Pediatr* 1995;127:68–75.
- (126) Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Prevention of Varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007;56:1-40.
- (127) American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances immunocompromised children. In: Pickering LK, editor. *Red Book*, Elk Grove Village,: Report of the Committee on Infectious Diseases 2006:71–85.

- (128) The Johns Hopkins Hospital. Serum Immunoglobulin Levels .In:Kleinman K,McDaniel L,Molloy M, editor. The Harriet Lane Handbook, Immunology and Allergy 2021;22:379.
- (129) Kampfrath T, Jortani SA and Levinson SS, “Resolving a case of concurrent hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and surface antibody (HBsAb),” Clinica Chimica Acta, 2014;430:171-2
- (130) Metayer C, Milne E, Clavel J, Infante-Rivard C, Petridou E, Taylor M, et al. The Childhood Leukemia International Consortium. Cancer Epidemiol 2013;37:336–47.
- (131) Siegel DA, Henley SJ, Li J, Pollack LA, van Dyne EA, White A et al. Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia - United States, 2001-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017;66:950–4.
- (132) Downing JR, Shannon KM. Acute leukemia: a pediatric perspective. Cancer Cell 2002;2:437–45.
- (133) Hasle H,Clemmensen IH,Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with down’s syndrome. Lancet 2000;355:165–9.
- (134) Xavier AC, Ge Y, Taub JW. Down syndrome and malignancies: A unique clinical relationship - A paper from the 2008 William Beaumont Hospital symposium on molecular pathology. Journal of Molecular Diagnostics 2009;11:371–80.
- (135) Hasle H, Friedman JM, Olsen JH, Rasmussen SA. Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome. Genetics in Medicine 2016;18:1151–7.
- (136) Zawitkowska J, Odój T, Drabko K, Zaucha-Prażmo A, Rudnicka J, Romiszewski M, et al. Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with down syndrome—Polish pediatric leukemia and lymphoma study group report. Pediatr Hematol Oncol 2017;34:199–205.

- (137) Stiehm ER. Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary an. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1997;16:696–707.
- (138) Bailey LC, Reilly AF, Rheingold SR. Infections in pediatric patients with hematologic malignancies. *Semin Hematol* 2009;46:313–24.
- (139) Lehtinen M, Koskela P, Ögmundsdottir HM, Bloigu A, et al. Maternal herpesvirus infections and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol* 2003;158:207–13.
- (140) Lehtinen M, Ögmundsdottir HM, Bloigu A, Hakulinen T, Hemminki E, Gudnadottir M, et al. Associations between three types of maternal bacterial infection and risk of leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol* 2005;162:662–7.
- (141) MacKenzie J, Greaves MF, Eden TOB, Clayton RA, et al. The putative role of transforming viruses in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2006;91:240–3.
- (142) Okuno Y, Murata T, Sato Y, Muramatsu H, Ito Y, Watanabe T, et al. Defective Epstein–Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy. *Nature Microbiology* 2019;4:404–13.
- (143) Bateman CM, Kesson A, Powys M, Wong M, Blyth E. Cytomegalovirus Infections in Children with Primary and Secondary Immune Deficiencies. *Viruses* 2021;13:1–14.
- (144) Nilsson A, de Milito A, Engströ P, Nordin M, Narita M, Grillner L, et al. Current Chemotherapy Protocols for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Induce Loss of Humoral Immunity to Viral Vaccination Antigens. *Pediatrics* 2002;109:1–6.
- (145) Perkins JL, Harris A, Pozos TC. Immune Dysfunction After Completion of Childhood Leukemia Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39:1–5.
- (146) Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011;164:9–16.

- (147) Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: A retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 2014;123:70–7.
- (148) O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S, Hough R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: An analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood* 2014;124:1056–61.
- (149) Ek T, Mellander L, Andersson B, Abrahamsson J. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:461–8.
- (150) Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. Executive Summary: 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases* 2014;58:309–18.
- (151) Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, Andrich MP, Chen CC, Feuerstein IM, et al. Distinctions Between CD8+ and CD4+ T-Cell Regenerative Pathways Result in Prolonged T-Cell Subset Imbalance After Intensive Chemotherapy. *Blood* 1997;89:3700–7.
- (152) Wiegering V, Frank J, Freudenberg S, Morbach H, Schlegel PG, Eyrich M, et al. Impaired B-cell reconstitution in children after chemotherapy for standard or medium risk acute precursor B-lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2014;55:870–5.
- (153) Ek T, Mellander L, Hahn-Zoric M, Abrahamsson J. Avidity of Tetanus and Hib antibodies after childhood acute lymphoblastic leukaemia - Implications for vaccination strategies. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2006;95:701–6.

- (154) Januszkiewicz-Lewandowska D, Gowin E, Bocian J, Zajac-Spychala O, Malecka I, Stryczyńska-Kazubska J, et al. Vaccine-Derived Immunity in Children With Cancer—Analysis of Anti-Tetanus and Anti-Diphtheria Antibodies Changes after Completion of Antineoplastic Therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:2108–13.
- (155) Pelland-Marcotte MC, Pole JD, Sutradhar R, Nathan PC, Sung L. Infections as a potential long-term risk following childhood leukemia. *Med Hypotheses* 2020;137.
- (156) Filia A, Bella A, del Manso M, Baggieri M, Magurano F, Rota MC. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 – what is making elimination so difficult? *Eurosurveillance* 2017;22:30614.
- (157) Garonzi C, Balter R, Tridello G, Pegoraro A, Pegoraro M, Pacenti M, et al. The impact of chemotherapy after pediatric malignancy on humoral immunity to vaccine-preventable diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020;12:1-18.
- (158) Cesaro S, Giacchino M, Fioredda F, Barone A, Battisti L, Bezzio S, et al. Guidelines on vaccinations in paediatric haematology and oncology patients. *Biomed Res Int* 2014;2014:1–10.
- (159) Faye NY, Fouda AE, Kandil SM. Immunization status in childhood cancer survivors: A hidden risk which could be prevented. *Pediatr Neonatol* 2017;58:541–5.
- (160) Kang JH, Ay JU, Han BL, Lee ES, et al. Seroprevalence of Hepatitis A Virus in Pediatric Patients with Hematologic Malignancies after Chemotherapy and Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Chemother* 2019;2:183-187.
- (161) van Tilburg CM, Sanders EAM, Rovers MM, Wolfs TFW, Bierings MB. Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: A systematic review. *Leukemia* 2006;20:1717–22.

- (162) Shahemabadi AS, Salehi F, Hashemi A, Vakili M, et al. Assessment of antibody titers and immunity to Hepatitis B in children receiving chemotherapy. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology* 2012;12:1–7.
- (163) Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2010;59:1-62.
- (164) Skinner R, Davies EG, Cant AL, Finn A, et al. Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) best practice statement on immunisation in the immunocompromised child. *International Journal of Infectious Diseases* 2002;6:2858–9.
- (165) Andre FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwid. *Bull World Health Organ* 2008;86:140–6.
- (166) Shetty AK ve Winter MA. Immunization of Children Receiving Immunosuppressive Therapy for Cancer or Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ochsner J* 2012;12:228–43.
- (167) Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, di Blasi R, Einarsdottir S, et al, Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7), *The Lancet Infectious Diseases*, Lancet Publishing Group, 2019;19:188-99
- (168) National Center for Infectious Diseases. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of Vaccines and Immune Globulins in Persons with Altered Immunocompetence. 1993;42:1-18.
- (169) Esposito S, Cecinati V, Brescia L, Principi N. Vaccinations in children with cancer. *Vaccine* 2010;28:3278–84.
- (170) Ruggiero A, Battista A, Coccia P, Attinà G, Riccardi R. How to manage vaccinations in children with cancer. *Pediatric Blood and Cancer* 2011;57:1104–8.

- (171) Ariza-Heredia EJ ve Chemaly RF. Practical review of immunizations in adult patients with cancer. Hum Vaccin Immunother 2015;11:2606–14.
- (172) Yilmazbas P, Sen HS veOcak S. Revaccination in pediatric oncology patients: One center experience. Eurasian Journal of Medicine 2021;53:5–8.
- (173) Sung L, Heurter H, Zokvic KM, Lee Ford-Jones E, Weitzman SS, Freeman R, et al. Practical vaccination guidelines for children with cancer. Paediatr Child Health 2001;6:379–83.



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KA EK-64)

KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 12.01.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocukluk Çağındaki Akut Lösemi Tanısı ile Takipli Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Viral Seroloji ve Bağışıklık Durumlarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
TELEFON	216 570 91 90
FAKS	216 565 55 26
E-POSTA	etik@sbgztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Aylin Canbolat Ayhan- Dr- Tuğçe Arman			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐				
İlaç dışı klinik araştırma	☐				
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YH.LİK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
Diğer:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0717	Tarih: 12.01.2022
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

YILI: _____ Tarih: 12.01.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocukluk Çağındaki Akut Lösemi Tanısı ile Takipli Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Viral Seroloji ve Bağışıklık Durumlarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirci BÖR	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi